Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie

Leonida Georgescu

Editura Medicală

Prof. dr. doc. L. Georgescu

Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie

Editura medicală — București, 1978

Cuprins

Cuvînt înainte

Lucrarea de față reprezintă o încercare de a prezenta, în mod sintetic, bazele structurale ale principalelor boli renale și aportul biopsiei renale la diagnosticul acestor boli. Multitudinea cunoștințelor acumulate în ultimele decenii în acest domeniu prin practica extensivă a puncției-biopsii reprezintă, credem, o suficientă motivare a acestei monografii, menită să pună la îndemîna specialiștilor o selecție a datelor care au conturat numeroase entități anatomo-clinice și au precizat unele aspecte etiologice și patogenice în patologia renală. Aceste achiziții au dat o nouă orientare interpretărilor clinice și au condus la o reconsiderare a unor noțiuni din nefrologia clasică. Deoarece materialul de biopsie renală se pretează la o gamă largă de analize morfologice, s-au putut aprofunda și preciza structura și ultrastructura nefronului atît în condiții fiziologice, cît și patologice. În diversitatea manifestărilor clinice s-a constatat că același tablou lezional se poate întîlni în cursul unor entități clinice diferite, după cum un tablou clinic definit poate să corespundă unor modificări structurale diferite. Biopsiile iterate au demonstrat posibilitatea convertirii unui tablou lezional în altul în decursul evoluției aceluiași proces de boală, de unde și numeroasele entități clinice și morfologice descrise. Abundența descrierilor analitice a generat totodată numeroase speculații teoretice și o nomenclatură neunitară, proliferată atît cu sprijinul clinicianului, cît și al patologistului. S-au pus în circulație numeroase clasificări în funcție de diferite criterii de

referinţă, felurite denumiri pentru aceleaşi entităţi, după şcoli şi profil, care fac astăzi aproape imposibilă adoptarea unei nomenclaturi unitare.

De aceea, în această etapă, colaborarea strînsă între clinician şi morfolog este cu totul obligatorie pentru precizarea unui diagnostic sau a unei conduite terapeutice.

Patologistul trebuie să aibă în permanenţă viziunea clinică a cazurilor, ori de cîte ori va trece la interpretarea unei biopsii renale. Pe de altă parte, clinicianul trebuie să cunoască natura şi semnificaţia diferitelor leziuni, pentru a le integra în complexul clinico-biologic al fiecărui caz în parte. Fără îndeplinirea acestor deziderate, diagnosticul clinic şi morfologic este susceptibil de numeroase erori.

Această lucrare este rodul unei strînse şi îndelungate colaborări cu colectivul Clinicii de nefrologie condus de prof. dr. doc. C. Zosin, colaborare care a dus la analiza clinico-morfologică a peste 1 800 de puncţii-biopsii renale din cele mai diverse nefropatii, fiind jalonate criteriile de diagnostic şi unele atitudini terapeutice. În lucrare sînt menţionate acele boli renale sau sindroame în care biopsia renală poate să aducă un aport la stabilirea diagnosticului.

Experienţa acumulată de noi şi transpusă în lucrarea de faţă credem că va constitui un ghid pentru cadrele medicale interesate în problemele de nefrologie.

Autorul

Puncţia-biopsie renală

Puncţia-biopsie renală se înscrie în ansamblul metodelor de investigaţie ale nefrologiei moderne. Puncţia-biopsie renală (PBR) permite analiza leziunilor histologice *in vivo*, mai ales cînd investigaţiile clinice nu sînt în măsură să precizeze cadrul nosologic sau stadiul evolutiv al bolii. Materialul se pretează la o gamă largă de analize morfologice, fapt care justifică avantajele multiple ale acestei metode. PBR se poate efectua în orice etapă a bolii, fiind repetabilă, iar riscurile minime sau practic absente, dacă se respectă indicaţiile şi contraindicaţiile sale.

Cu toată varietatea tablourilor lezionale care au fost descrise pe materialul de PBR şi lipsa de specificitate a leziunilor pentru o nefropatie sau alta, metoda rămîne de o valoare incontestabilă pentru precizarea unui diagnostic şi cunoaşterea evoluţiei naturale a unei boli renale. Progresele în patologia renală au fost mult stimulate de introducerea microscopiei electronice şi a imunohistochimiei în analiza materialului de biopsie renală. Microscopia electronică a clarificat şi precizat unele detalii structurale normale şi a relevat numeroase aspecte patologice, neaccesibile microscopiei optice. Numeroase devieri structurale, în special la nivelul glomerulilor, au putut fi analizate, definite şi interpretate graţie microscopiei electronice. Investigaţiile histochimice şi imunohistochimice au contribuit la precizarea naturii şi localizării unor substanţe chimice şi a unor depozite de imunoglobuline, constituind argumente în sprijinul originii imune a unor boli renale şi recunoaşterii posibile a unor mecanisme patogenice în aceste afecţiuni.

În interpretarea corectă a leziunilor morfologice, o importanţă deosebită o au metodele de fixare şi prelucrare a materialului de biopsie. Mai înainte de a formula un diagnostic histopatologic, se va face o analiză amănunţită a fiecărei componente structurale în parte, cu notarea tipului de leziune, a intensităţii şi topografiei acesteia. Fragmentul de biopsie trebuie să cuprindă un număr convenabil de glome-

GLOMERULI

Nr. glomerulilor pe secţiune		Hipercelularitate		Îngroşarea pereţilor capilari		Îngroşarea spaţiului mezangial		Depozite				Obliterarea capilarelor			Proliferarea epiteliului capsular		Accentuarea desenului lobular		Scleroză hialinizare	
								Tipul depozitelor												
cu leziuni	fără leziuni	Proliferarea celulelor endocapilare	Infiltrat de polimorfonucleare	Difuză	Segmentară	Difuză	Nodulară	Mezangiale	Endomembranoase	Extramembranoase	Intrabazale	Tumefierea celulelor endocapilare	Trombi de fibrină	Necroze de anse	Difuză	Focală	Hipercelularitate centrolobulară	Hialino-acelulară	Difuză	Focală şi segmentară

TUBI

Segmentele predominant afectate				Epiteliu tubular			Atrofii		Dilataţii		Conţinut		Rupturi de membr. bazală	
Tubul proximal	Tubul distal	Seg. subţire Henlé	Tubul colector	Distrofii	Necroze	Regenerări	Corticală	Medulară	Corticală	Medulară	Cilindrii	Cristale	Circumscrise	Difuze şi multifocale

INTERSTIŢIU

Inflamaţii			Hemoragie	Distrofii	Fibroză	
Ac	Cr	Granulom			Difuză	Multifocală

VASE

Inflamaţie		Degenerări		Tromboze	Hialinoză
Ac	Cr	Fibrinoidă	Amiloidă		Arterio-Arteriolo-

Nr. fişei
Diag. clinic
Metode de investigaţie (Mo, Me, imunofluorescenţă)
Coloraţii efectuate
Diagnosticul histopatologic
Observaţii

Fig. 1. — Fişă-model pentru examenul histopatologic.

ruli (între 10 şi 15 glomeruli pe secţiune), pentru a creşte acurateţea diagnosticului histopatologic.

Sinteza descrierilor analitice, corelată cu datele clinice, ne va conduce la stabilirea unui diagnostic de certitudine sau probabilitate (fig. 1). Uneori sîntem puşi în imposibilitatea de a preciza un diagnostic histopatologic, chiar în cazurile în care materialul biopsic este de mărime convenabilă şi prelucrat după toate indicaţiile tehnice. În aceste situaţii, se recomandă o descriere analitică a leziunilor, cu accentuarea aspectelor dominante, descriere care poate fi preluată cu succes de către clinician în stabilirea unui diagnostic, a unor corelări anatomo-clinice şi a unor indicaţii de tratament.

Cu toate avantajele recunoscute, biopsia renală îşi are şi limitele sale. Experienţa a arătat că valoarea PBR în diagnosticul bolilor renale este limitată, deoarece analiza morfologică se referă numai la un mic fragment de parenchim renal, a cărui recoltare este „oarbă" şi efectuată într-un moment al bolii care nu reprezintă decît un „instantaneu" în dinamica procesului lezional. Pe acest „instantaneu" este uneori greu de apreciat aspectele caracteristice pentru o anumită boală sau pentru o anumită etapă din evoluţia bolii. Datele morfologice nu pot fi raportate la semnele majore ale bolii, ci doar la unele modificări clinico-biologice din momentul efectuării puncţiei-biopsii renale. În cazurile unor boli renale cu determinări lezionale focale la nivelul parenchimului renal, fragmentul recoltat poate să aparţină unor zone indemne de leziuni şi astfel diagnosticul histopatologic să fie neconcludent sau eronat. Pe de altă parte, ca şi în studiul altor structuri, tehnicile histologice reprezintă codificări cu posibilităţi de eroare, legate în parte de fixarea şi prelucrarea materialului.

Tehnica puncţiei-biopsii renale

O biopsie renală este efectuată de obicei cu ajutorul unui ac de puncţie — existent astăzi într-o variată gamă de modele —, prin care se poate obţine un fragment de ţesut renal pe două căi: prin puncţie pe un rinichi vizualizat cu ajutorul unei lombotomii minime (metodă „deschisă" sau „*à ciel ouvert*"); prin puncţie renală percutană (aşa-numita metodă „oarbă").

Metoda „deschisă" prezintă avantajele unei siguranţe mai mari în obţinerea unui fragment de ţesut renal, dar şi dezavantajele unui traumatism mai mare, fiind uneori mai greu acceptată de către bolnavi. Ea se practică în centrele unde biopsia renală este mai rar efectuată.

Metoda „oarbă" sau puncţia-biopsie renală percutană prezintă dezavantajul că nu în toate cazurile se obţine un fragment de ţesut renal convenabil, dar prezintă avantajul unui traumatism minim. Astăzi se practică în majoritatea centrelor de nefrologie, siguranţa reuşitei fiind progresivă în funcţie de experienţa personală a operatorului.

Printre primii care au efectuat o puncţie-biopsie renală au fost doi autori români — E. Crăciun şi A. Mureşan (1948). Jungmann (1924) a efectuat prima biopsie renală pe cale chirurgicală. Perez Ara (1950)

efectuează prima serie mai importantă de biopsii renale percutane şi publică tehnica şi rezultatele sale. O utilizare largă a PBR în practica nefrologică începe odată cu publicarea lucrărilor lui P. Iversen şi C. Brun (1951). Aceşti autori au contribuit la răspîndirea rapidă a metodei prin demonstraţiile făcute de către Brun, personal, în mai multe centre de nefrologie din lume. Creşterea numărului de PBR efectuate ulterior în serviciile de specialitate a înregistrat curînd o progresie geometrică, iar rezultatele pozitive obţinute cu ajutorul acestei metode s-au înmulţit în decursul anilor. Dacă în 1963 erau publicate în literatură un număr de aproximativ 6 700 de puncţii-biopsii renale (deci după o experienţă de 13 ani), în 1966 au fost publicate cu mult peste 10 000 PBR, iar Schreiner apreciază că de la introducerea metodei au fost efectuate pînă în anul 1971, numai în S.U.A., peste 20 000 de puncţii-biopsii renale percutane.

În Clinica a II-a medicală din Timişoara s-au efectuat, între 1961 şi 1975, un număr de 1 780 de PBR în diverse nefropatii.

Efectuarea PBR percutane necesită, în primul rînd, o localizare precisă a rinichiului bolnavului, localizare care trebuie demarcată cu ajutorul unui dermatograf pe tegumentele regiunii lombare. Ea se obţine cu o precizie relativ bună cu ajutorul unei urografii intravenoase intensive; în cazurile în care aceasta nu se poate efectua — printr-o radiografie renală simplă sau o tomografie renală. În cazul insuficienţei renale, în care există un deficit important de secreţie a substanţei de contrast, urografia prin perfuzie (aproximativ 1 ml Odiston 75%/kilocorp într-o cantitate egală de soluţie glucozată 5%) poate da o imagine satisfăcătoare pentru localizarea rinichilor. Dacă există posibilitatea utilizării unui intensificator de imagini sau efectuării unei PBR sub monitorizare cu ajutorul unui ecran de televiziune, precizia localizării rinichilor este cu mult mai mare.

Se mai poate utiliza localizarea cu izotopi radioactivi sau vizualizarea fluoroscopică.

În mod normal umbrele renale prezintă un diametru de 11/14 cm în lungime şi de 6/8 cm în lăţime. Hilul renal se proiectează de obicei în dreptul vertebrei a 2-a lombare (L_2), iar polul inferior al rinichilor se află sub coasta a 12-a, într-un triunghi anatomic format de către aceasta din urmă, marginea laterală a muşchiului sacrospinal şi marginea superioară a muşchiului pătratul lombelor. Locul de elecţie pentru PBR se află în acest triunghi anatomic, el permiţînd abordarea polului inferior renal, care este cel mai puţin vascularizat şi astfel cel mai puţin expus complicaţiilor hemoragice în cazul recoltării unui fragment de ţesut. În cadrul localizării rinichilor cu ajutorul unei urografii intravenoase sau al unei radiografii simple, trebuie să se ţină seama de faptul că rinichii efectuează, cu fiecare respiraţie, o mişcare de aproximativ 3 cm în direcţie cranio-caudală şi că de asemenea, se pot deplasa cu 2—3 cm odată cu schimbarea poziţiei bolnavului. Aceste modificări sînt mai intense la persoane mai slabe, cu ptoză viscerală, unii operatori preferînd să efectueze PBR pe masa radiologică, în aceeaşi poziţie în care a fost efectuată urografia.

Pregătirea bolnavului cuprinde: spitalizarea acestuia cu minimum 24 pînă la 48 de ore, înaintea efectuării PBR, cercetarea crazei sanguine, efectuîndu-se cel puţin un timp de sîngerare, timp de coagulare, timp de protrombină şi indicele Quick — care trebuie să fie normale — determinarea grupei sanguine şi pregătirea în caz de nevoie a unei cantităţi de sînge transfuzabil. La bolnavii anxioşi este necesară o sedare preoperatorie moderată.

Instrumentarul cuprinde: un ac de anestezie şi explorare (ac de anestezie rahidiană), mai multe seringi etanşe şi un ac de PBR propriu-zisă (astăzi se utilizează mai ales modelele Vim-Silverman-Franklin modificat, acul Menghini sau acul Decrot-Monterra. Cel mai utilizat pare acul Vim-Silverman-Franklin).

Efectuarea puncţiei-biopsii renale cu ajutorul acului Vim-Silverman-Franklin. Poziţia bolnavului poate să fie în decubit ventral cu un sac de nisip sau un sul plasat sub abdomen — în decubit lateral sau şezîndă — pe marginea patului sau, mai bine, „călare" pe un scaun. După alegerea locului de puncţie şi dezinfectarea pielii cu tinctură de iod, se practică o papulă intradermică cu procaină 1%, după care se anesteziază progresiv, cu ajutorul acului de anestezie rahidiană, planurile anatomice pînă la capsula renală. Atingerea parenchimului renal se constată prin rezistenţa specifică a organului opusă acului de anestezie-explorare şi prin faptul că acesta oscilează larg odată cu mişcările respiratorii ale bolnavului, după ce seringa este detaşată. Se notează profunzimea rinichiului pe acul de anestezie, care se retrage. Se introduce pe canalul anesteziat acul de puncţie cu mandrenul său, pînă ce acesta se inserează cîţiva milimetri în parenchimul renal, ghidîndu-ne după profunzimea determinată anterior, senzaţia palpatorie şi oscilaţiile respiratorii imprimate acului. Se retrage mandrenul de puncţie şi se introduce mandrenul de recoltare, care se inserează printr-o mişcare fermă în rinichi, după ce s-a cerut bolnavului să-şi reţină pentru cîteva momente respiraţia; se înaintează cu canula acului cîţiva milimetri peste mandren, retrăgîndu-se apoi întregul aparat. Cilindrul de ţesut renal obţinut are în general un diametru de 2 mm şi o lungime de 8—30 mm şi trebuie să fie de culoare cenuşie pînă la roşcată, uneori cu linie roşie de delimitare între corticală şi medulară. Este considerat bun fragmentul care conţine la examenul histologic 10—15 glomeruli pe secţiune, putîndu-se obţine în unele cazuri şi pînă la 30—50 de glomeruli. Dacă se pătrunde prea adînc cu acul de puncţie, se obţine un fragment constituit numai din medulară şi, deci, inutilizabil pentru diagnostic.

Procentul de reuşită este în funcţie de experienţa operatorului.

Fragmentul de ţesut renal obţinut este apoi introdus într-un fixator adecvat pentru microscopia optică, electronică sau congelat pentru cercetări în imunofluorescenţă.

După puncţie, bolnavul este menţinut în repaus la pat timp de 24 de ore, urmărindu-se pulsul şi tensiunea arterială din oră în oră, în primele 3—4 ore. În această perioadă, primeşte lichide din abundenţă,

pentru prevenirea unei eventuale formări de cheaguri în căile urinare. Timp de 10 zile după biopsie bolnavii nu vor face eforturi fizice prea mari.

Indicațiile puncției-biopsii renale

Biopsia renală cunoaște numeroase indicații în patologia renală și se efectuează numai dacă investigațiile clinico-biologice nu au condus la stabilirea unui diagnostic de certitudine. Biopsia renală permite:

a) precizarea diagnosticului într-un mare număr de boli renale, mai ales în nefropatiile difuze;

b) aplicarea unei terapii adecvate și evitarea unor terapii contraindicate în anumite boli (de exemplu, cortico-terapia, tratamentul imunodepresor, tratamentul antibiotic, anticoagulant etc.), ca și precizarea posibilității unei eventuale nefrectomii în stenoza de arteră renală, prin obiectivarea stării rinichiului contralateral;

c) constatarea existenței mai multor tipuri de leziuni renale și a contribuției lor la realizarea unui sindrom nefrologic (de exemplu, hipertensiunea arterială și pielonefrita cronică);

d) aprecierea prognosticului unei afecțiuni renale pe baza intensității, întinderii și tipului leziunilor (de exemplu, în nefropatiile glomerulare sau în insuficiența renală acută, prin constatarea necrozei corticale, necrozei tubulare);

e) urmărirea evoluției unor afecțiuni renale cronice, tratate sau netratate, prin biopsii repetate;

f) aprecierea duratei bolii, a momentului de remisiune sau de organizare a diferitelor tipuri de leziuni;

g) descoperirea unor faze infraclinice și a unor afecțiuni renale nediagnosticate;

h) aprecierea corectă a corelației între modificările structurale renale și cele funcționale;

i) aprofundarea mecanismelor etiologice și patogenetice ale diferitelor boli renale, prin cercetări de metabolism tisular, cercetări biochimice aplicate pe fragmente de nefroni, cercetări de energetică celulară, de citologie experimentală etc.

Contraindicațiile puncției-biopsii renale

Unele sînt absolute, iar altele relative; ele trebuie respectate cu strictețe în toate cazurile.

Contraindicații absolute:

1. Refuzul bolnavului
2. Diateze hemoragice sau simple devieri ale timpilor de sîngerare și de coagulare
3. Rinichi unic chirurgical sau congenital
4. Rinichi polichistic sau cu hidronefroză mare
5. Supurații renale sau perirenale
6. Neoplasm renal

7. Anomalii renale sau vasculare marcate; deformări scheletice
8. Bolnavi care nu pot coopera, din cauza unor tulburări neurologice, nevroze și psihoze
9. Tuberculoza renală
10. Bolnavi deosebit de debilitați

Contraindicații relative:

1. Uremia rapid progresivă, cu rinichi mici atrofici
2. Rinichi deosebit de mobil, cu poziție atipică (foarte înaltă, joasă sau rotată), ptoză viscerală generalizată sau obezitate marcată
3. Anomalii renale congenitale
4. Hipertensiune arterială severă — pînă la normalizarea acesteia
5. Sarcină, mai ales în ultimele luni

Incidente—accidente—complicații

Ca orice metodă de diagnostic prin puncție și puncția-biopsie renală prezintă o serie de riscuri. Dacă se respectă însă cu strictețe indicațiile și contraindicațiile, accidentele și complicațiile sînt rare și invers proporționale cu experiența operatorului. În acest sens se insistă asupra faptului că PBR nu se învață pe cale autodidactică, ci numai într-un centru specializat. Datele din literatură, care se referă la un număr apreciabil de PBR efectuate, nu semnalează incidente, accidente sau complicații cu o frecvență mai mare comparativ cu puncția-biopsie hepatică, metodă intrată de mult timp în practică și larg răspîndită.

Ca incidente se citează: dureri puternice în cursul puncției-biopsii renale în regiunea lombară (5%); colică renală după puncție (3—5%).

Accidentele constau în: hematurie macroscopică (5—11%), cu sau fără migrări de cheaguri în căile excretorii, cu sau fără colică renală.

Complicații: hemoragia perirenală este întotdeauna prezentă într-un grad moderat, ea constituind o complicație numai cînd determină un *hematom perirenal*. Frecvența este de 0,4—0,7% în statisticile mari. În aproximativ 0,1% din cazuri hematomul perirenal a necesitat intervenția operatorie (drenajul lojii renale sau chiar nefrectomie). Printre complicațiile mai rar întîlnite se menționează: abcesul renal (0,2%), ruptura de bazinet, fistula pielo-cutanată, fistula arterio-venoasă renală, care se poate manifesta chiar la 3 săptămîni pînă la 9 luni după puncție (freamăt palpatoriu sau suflu la auscultația regiunii lombare sau a flancului respectiv).

S-au citat extrem de rar dilacerări hepatice și splenice, perforări ale veziculei biliare și ale colonului, pneumotoraxul, ileusul paralitic.

Mortalitatea legată de PBR variază în statisticile mari între 0,1 și 0,25%, fiind legată în general de contraindicațiile relative existente, și a fost datorită aproape întotdeauna șocului.

Alterările morfologice ale rinichiului după o puncție-biopsie sînt minime, fapt demonstrat de intervențiile ulterioare asupra aceluiași rinichi, în timpul cărora locul de puncție nu se mai evidențiază sau se evidențiază cu dificultate.

BIBLIOGRAFIE

Antonovici, T. — Renal Biopsies in Health Georgetown, Med. Bull., 1963, 4, 16.

* * * A Ciba Foundation Symposium: „Renal biopsy" J. § A. Churchill, Londra, 1961.

Conrad, L., Pirani, C. L. — Renal Biopsy as a Prognostic Indicator. În: Morphology and Patthology, vol. I, Proc. of the 5 th Int. Congr. Nephrol., Mexico, 1972; A. G. Karger, Basel, 1974, (în vol.).

Crăciun, E., Mureşan, Aug. — Rev. sanit.-milit. (Buc.), 1947, 7—9, 132.

Dimitriu, C., Beroniade, V. — Nefrologie, Edit. medicală, Bucureşti, 1963.

Georgescu, L. — Biopsia renală, Morfol. norm. şi pat., 1972, 4, 291.

Georgescu, L., Schwarzkopff, A. — Valoarea biopuncţiei renale în diagnosticul pielonefritei cronice, Viaţa med., 1968, 4, 235.

Hamburger, J., Richet, G. — Nephrologie, vol. I, Flammarion et Cie, Paris, 1966.

Heptinstall, R. — Patology of the Kidney, J. § A. Churchill, Londra, 1966.

Iversen, P., Brun, C. — Aspiration Biopsy of the Kidney, Amer. J. Med., 1951, 11, 324.

Kark, R., Muehecke, R. C. — Renal Biopsy, Lancet, 1954, I, 1 047.

Kark, R. M. — Renal Biopsy and Prognosis, Ann. Rev. Med., 1967, 18, 269.

Leonardi, P., Ruol, A. — La biopsia renale transcutanea, Ambrosiana, Milano, 1961.

Olănescu, Gh., Georgescu, L., Dimitriu Mariana — Insuficienţa renală acută, Edit. med., Buc., 1959.

Pirani, C. L., Salinas — Madrigal, I. — Evolution of Percutaneous Renal — Biopsy. În: Sommers Pathology Annual, vol. III, 3, Appleton-Century-Crofts, New York, 1968.

Traeger, J., Fries, D. — Étude des renseignements apportés par la ponction — biopsie rénale, Rev. lyon. Méd., 1961, 10, 1 041.

Tehnici pentru examenul histopatologic al materialului de puncţie-biopsie renală

Structurile parenchimului renal pot suferi unele modificări în cursul fixării şi prelucrării materialului de biopuncţie sau de excizie chirurgicală, în vederea examenului histologic. Fixarea materialului, grosimea secţiunilor sînt elemente deosebit de importante pentru o interpretare corectă a aspectelor lezionale. Metodele de rutină care se folosesc de obicei pentru fixarea şi prelucrarea fragmentelor de ţesuturi, în cazul rinichiului, duc la fragmentarea ţesutului şi la alterarea relaţiilor celulare. Antonovici (1963) menţionează că secţiunile de 5 μ ale glomerulilor arată o hipercelularitate şi o îngroşare a membranei bazale capilare mult mai mare decît în cazul secţiunilor de 2—3 μ. Secţiunile subţiri, colorate adecvat, sporesc mult claritatea preparatelor pentru o interpretare corectă. Unele artefacte la nivelul structurilor renale care survin în cursul fixării fragmentelor de biopsie — ca reducerea lumenului tubular, deformarea configuraţiei celulelor apicale, colapsul capilar etc. — pot fi evitate printr-o fixare corespunzătoare. O coloraţie bine executată permite o analiză corectă a raportului dintre diferitele componente ale devierilor structurale — distribuţia, talia, forma, caracterele tinctoriale ale elementelor celulare. Odată cu aceste măsuri tehnice, examinarea preparatelor histologice trebuie să se facă după anumite reguli: evaluarea grosimii corticalei şi medularei la un obiectiv mic, conţinutul celular al glomerulilor, starea membranei bazale capi-

lare, atingerea difuză sau focală a glomerulului, a capsulei, calibrul tubilor, segmentele tubulare interesate, grosimea, celularitatea și conținutul în colagen al interstițiului, modificările vaselor intrarenale, îndeosebi ale arteriolelor aferente și a arterelor de la joncțiunea cortico-medulară. O descriere exactă a modificărilor structurale își păstrează valoarea, chiar dacă interpretarea și diagnosticul pot suferi modificări ulterioare.

Fixarea și prelucrarea fragmentelor de biopsie renală. Un fixator devine convenabil pentru tehnicile histologice cînd reduce denaturarea și coagularea proteinelor, inhibă autoliza și heteroliza. Pentru rinichi sînt utilizate curent, cu rezultate bune, fixatorul Sorin (alcool-acid acetic-formol) și fixatorul Dubosque-Brasil.

Fixatorul Sorin conține alcool 80% (9 părți), acid acetic glacial (0,5 părți) și formol concentrat (0,5 părți). Timpul optim de fixare este de 30—90 de minute, în funcție de mărimea fragmentelor de țesut.

Fixatorul Dubosque-Brasil este o soluție de acid picric (1 g acid picric în 150 ml alcool 80%). Din această soluție se iau 15 ml și se amestecă cu formol 40% 6 ml și acid acetic glacial 1,5 ml. Durata optimă a fixării este de 4—12 ore.

Fixatorul formol neutru 10% se poate folosi cu condiția ca timpul de fixare să nu depășească 12—16 ore.

Includerea se face în recipiente mici de 100—250 ml, iar soluțiile trebuie schimbate după aproximativ un număr de 10 biopsii.

Tehnica de incluzie trebuie adaptată fixatorului folosit. În cazul fixatorilor care au la bază o soluție alcoolică, deshidratarea în vederea incluziei (spre deosebire de fixatorii apoși) se va începe de la concentrația de alcool egală cu cea utilizată în fixator.

Timpii utilizați: alcool 50% — 15 minute; alcool 70% — 15 minute; alcool 80% — 20 de minute; alcool 96% I — 20 de minute; alcool 96% II — 20 de minute; alcool 100% I — 25 de minute; alcool 100% II — 30 de minute; cloroform sau xilen — 15 minute; parafină-xilen în părți egale la 50° — 20 de minute; parafină 1 — 30 de minute; parafină II — 30 de minute. Prelungirea timpilor de incluzie duce la întărirea fragmentelor și la dificultăți de secționare.

Colorația secțiunilor histologice. Colorația uzuală cu hematoxilină-eozină este indicată pentru descrierea leziunilor și pentru diagnosticul histopatologic. Aceasta trebuie completată, după caz, cu alte metode prin care se pot evidenția și alte detalii structurale și lezionale, cum sînt colorația tricrom Masson, reacția PAS, impregnarea argentică, colorația Bowie, colorația cu hematoxilină ferică — metoda Heidenhein.

Colorația tricrom Masson: după deparafinare, hidratare și spălare cu apă distilată, secțiunile se colorează după următorii timpi: 1) hematoxilină ferică Weigert — 5 minute; 2) spălare cu apă de robinet; 3) diferențiere în alcool clorhidric 0,5% — 5 minute; 4) spălare în apă de robinet; 5) virare în apă litinată (soluție saturată de carbonat de litiu) — 0,5 minute; 6) acoperirea secțiunilor cu un amestec de Ponceau R și fucsină acidă (Ponceau R 2 g, fucsină acidă 1 g, acid acetic 4 ml, apă distilată 300 ml, filtrare); colorația se face cu soluție caldă timp de

8 minute; 7) spălarea secțiunilor cu apă; 8) se acoperă secțiunile cu acid fosfomolibdenic 1% — 10 minute; 9) se colorează, fără spălare, cu albastru de anilină orange (albastru de anilină hidrosolubilă 0,5 g, orange G 2 g, acid acetic 2,5 ml, apă de robinet 100 ml, filtrare) timp de 1—2 minute (durata colorației este invers proporțională cu abundența țesutului conjunctiv din secțiune); 10) spălare în apă (2—3 băi); 11) spălare în apă acetificată 1/500 timp de 3—5 minute; 12) deshidratare, montare în balsam de Canada.

Rezultate: nucleii se colorează în roșu, nucleolii în negru, citoplasma în roz-violaceu, eritrocitele în portocaliu, țesutul conjunctiv în albastru, fibrele musculare în roșu, mucusul în albastru-deschis, amiloidul în violet-deschis.

Reacția PAS pentru țesutul renal evidențiază modificările în grosime ale membranelor bazale capilare și tubulare.

După deparafinare, hidratare și spălare cu apă de robinet, secțiunile se colorează după următorii timpi: 1) spălare cu apă distilată — 10 minute; 2) acid periodic Schiff 0,5% — de 5 minute; 3) spălare cu apă distilată; 4) tratare cu reactivul Schiff — 15 minute; 5) spălare cu apă de robinet — 10 minute la temperatura camerei; 6) colorare cu hematoxilină — 6 minute; 7) spălare cu apă de robinet; 8) diferențierea în alcool acidulat sub control microscopic; 9) spălare în apă de robinet; 10) scufundarea în apă amoniacală 0,2% pînă ia o tentă albăstruie; 11) spălare în apă de robinet — 10 minute; 12) trecerea în alcool de 96°; 13) trecerea în două băi de alcool absolut; 14) xilen 2 băi; 15) montare.

Impregnarea argentică pentru țesutul renal este deosebit de importantă pentru evidențierea membranelor bazale de la nivelul capilarelor glomerulare și tubulo-vasculare.

Pentru rinichi metoda optimă este impregnarea metenaminargentică. Reactivii și soluțiile necesare pentru impregnare: 1) acid periodic 0,5%; 2) hexametilenamină 3%, pH=8,2; 3) azotat de argint 5%; 4) tampon borax, pH=8,2; 5) clorură de aur 0,2%. Soluția de hexametilenamină se prepară din soluția-mamă 3% (42,5 ml) + azotat de argint 5% (2,5 ml) + soluție-tampon borat, pH=8,2 (12 ml). Soluția-tampon borat cu pH=8,2 se prepară astfel: soluția A — 0,2 M acid boric 12,4 g‰; soluția B — 0,05 M borax 19,07 g‰, pH=8,2. Se amestecă 65 ml din soluția A cu 35 ml din soluția B.

Soluția-mamă de clorură de aur 1% se dizolvă în 100 ml apă distilată. Soluția de lucru este de 0,2% (10 ml din soluția-mamă se completează pînă la 50 ml cu apă distilată). Această soluție este stabilă și este necesar să se schimbe după aproximativ 200 lame.

Tehnica de colorare implică, după deparafinare și hidratare: 1) trecerea secțiunilor în soluție 0,5% acid periodic — 11 minute; 2) spălare cu apă distilată; 3) trecerea preparatelor în soluție hexametilenamină pentru aproximativ 1 oră la 70°; după 40 de minute se clătesc în apă distilată și se controlează sub microscop (preparatul trebuie să ia o culoare brună de intensitate medie); dacă nu au culoarea dorită, preparatele se reintroduc în soluția de metenamină argentică și se contro-

lează din 10 în 10 minute, pînă se obţine culoarea, dacă secţiunile se supracolorează, se diferenţiază cu o soluţie diluată de ferocianură de potasiu; 4) spălare în apă distilată; 5) tratare în soluţie de clorură de aur 0,2% timp de 1 minut; 6) spălare cu apă distilată; 7) tratare cu o soluţie de tiosulfat de sodiu 3% 1—2 minute; 8) spălare în apă curgătoare — 10 minute; 9) spălare în apă distilată;10) deshidratare, clarificare, montare.

Coloraţia Bowie este folosită pentru evidenţierea granulelor aparatului juxtaglomerular. Colorantul este un amestec de Scharlach şi violet de etil.

Coloraţia cu hematoxilină ferică — metoda Heidenhein necesită secţiuni histologice cu o grosime maximă de 5 μ şi implică: 1) fixare în formol sărat (90 ml ser fiziologic + 10 ml formol 40%); 2) spălare; 3) mordansarea secţiunilor într-o soluţie 2,5% de alaun feric (sulfat de fier şi amoniu) timp de 2—12 ore; pentru efectuarea soluţiei se vor folosi numai cristalele pure de culoare violetă; 4) clătire în apă distilată; 5) colorare timp de 1—36 de ore în soluţia de hematoxilină ferică (preparare: 1 g hematoxilină se dizolvă în 10 ml alcool 96°, la care se adaugă 90 ml apă distilată şi se lasă la maturat cel puţin 4 săptămîni; înainte de utilizare, soluţia-mamă se diluează 1/1 cu apă distilată — se pot folosi şi diluţii mai mari); 6) diferenţiere, în soluţie de alaun feric cu aceeaşi concentraţie ca şi pentru mordansare, sub control microscopic; 7) spălare în apă de robinet, mai multe schimburi, timp de 1/2 oră; 8) deshidratare, clarificare şi montare în balsam de Canada.

Rezultate: mitocondriile, nucleii, nucleolii, centriolii, ca şi striaţiile fibrelor musculare se colorează în negru sau negru-albăstrui.

Microdisecţia nefronului. Iniţiată de Oliver, metoda permite izolarea în întregime prin macerare şi disociere a nefronului. Prin această metodă se pot face determinări cantitative (numărul nefronilor, dimensiunea diferitelor componente) şi se pot localiza exact leziunile la nivelul diferitelor segmente ale nefronului. Numeroase structuri rezistă la tehnicile de macerare (mitocondriile, marginea „în perie", membrana bazală).

Metode imunohistochimice

Primul raport referitor la detectarea antigenelor prin anticorpi marcaţi cu fluoresceină datează din 1941, iar în 1950 au fost prezentate perfecţionările tehnicii de imunofluorescenţă.

Principiul metodei a fost emis de A. H. Coons şi colab. pe baza observaţiei că moleculele de anticorpi pot fi chimic legate cu compuşi simpli, care ulterior pot fi îndepărtaţi prin spălare, fără să se distrugă specificitatea reacţiei antigen—anticorp. Astfel a fost posibilă vizualizarea complexelor antigen-anticorp prin substanţe fluorescente.

Imunofluorescenţa permite vizualizarea, localizarea şi identificarea antigenelor intracelulare şi uneori extracelulare, fie că antigenul este constituit de un agent patogen, fie că este vorba doar de substanţe sau

fracţiuni antigenice bacteriene sau de altă natură. În acelaşi timp poate evidenţia:

— localizarea şi identificarea intra- şi extracelulară de anticorpi compleţi şi incompleţi;

— vizualizarea complementului fixat pe complexul antigen-anticorp.

Imunofluorescenţa are aplicaţii multiple în studiul afecţiunilor parazitologice, micologice şi virusologice. Ea permite adeseori un examen etiologic precis, prin citologia exfoliativă, pe amprente de organe sau secţiuni de ţesuturi.

Imunofluorescenţa face posibilă executarea diferitelor tipuri de reacţii serologice în scurt timp şi cu un consum redus de ser, devenind astăzi o metodă indispensabilă, care trebuie considerată ca făcînd parte din metodele de rutină atît pentru inframicrobiolog, bacteriolog sau imunolog, cît şi pentru clinician.

Principiile reacţiilor imunohistochimice

Reacţiile imunologice se bazează, direct sau indirect, pe unirea specifică între antigen şi anticorpi.

Evidenţierea reacţiilor imunologice se realizează prin diferite artificii de laborator. De exemplu, se pot folosi reacţii de aglutinare faţă de antigene corpusculare sau adsorbite şi fixate pe suporturi corpusculare; se pot folosi reacţii de floculare sau precipitare pentru unele antigene solubile.

În unele cazuri devine posibilă, prin artificii de laborator, evidenţierea reacţiei antigen-anticorp prin liza sau fagocitarea unor agenţi patogeni sau prin reacţia de fixare a complementului care se produce în asemenea cazuri.

În cazurile descrise de microaglutinare, microfloculare sau liză, antigenul nu poate fi evidenţiat, nefiind vizibil la microscop. Stratul de anticorp care se fixează pe suprafaţa antigenului este extrem de fin (unimolecular) şi de aceea nu este vizibil, chiar dacă ar fi colorat.

Vizualizarea directă a anticorpilor s-a realizat prin artificii de laborator, şi anume prin marcarea lor. Marcarea anticorpilor trebuie să îndeplinească două condiţii: să recunoască cantităţi infime de antigen şi să nu altereze legarea specifică a anticorpilor de antigenele corespunzătoare.

Marcarea anticorpilor se poate face cu izotopi radioactivi, iar decelarea lor, prin autoradiografie. Fiind laborioasă, necesitînd condiţii speciale şi timp mai îndelungat, metoda nu se poate practica în laboratoarele de rutină.

Marcarea se mai poate face prin cuplarea anticorpilor cu o substanţă de mare densitate (de exemplu, feritina), dar şi această metodă este nepracticabilă în laboratoarele de rutină, fiind laborioasă şi necesitînd microscop electronic.

Cea mai utilizată este marcarea anticorpilor cu substanţe fluorescente, care, iradiate cu raze ultraviolete, invizibile pentru ochiul omului, absorb aceste raze, emiţînd în schimb o lumină vizibilă,

care, în funcție de fluorocromul utilizat, este albastră, verde, galbenă, roșie sau albă.

Cantități minime de fluorocrom, invizibile la microscopul optic, devin vizibile prin lumina pe care o emit cînd sînt iradiate cu raze ultraviolete.

Folosind anticorpii fluorescenți se pot identifica și localiza antigenele, pe care aceștia se fixează specific. În afara acestei metode directe, antigenele pot fi identificate și localizate indirect, utilizînd inițial un ser specific nefluorescent care va fi fixat pe antigen, apoi un ser antiglobulinic fluorescent care se va fixa pe serul specific ce a rămas fixat pe antigen.

În fine, complexul antigen-anticorp care este activat de complement, poate fi evidențiat cu ajutorul unui ser anticomplementar fluorescent.

Este de menționat că pentru cercetări speciale se poate face o dublă marcare, cu feritină și fluorocrom, ceea ce permite examinarea atît la microscopul electronic, cît și în lumină ultravioletă.

Tehnica anticorpilor fluorescenți a fost introdusă în foarte multe domenii: microbiologie, inframicrobiologie, imunologie, parazitologie, enzimologie, endocrinologie, nefrologie ș.a.

În toate aceste aplicații tehnica de imunofluorescență permite identificări și localizări rapide și precise de antigene și anticorpi. Ea are însă, ca orice altă metodă, numai anumite domenii de aplicare, ale căror posibilități, limite și imprecizii sînt determinate de proprietățile antigenelor și anticorpilor și de însușirile fizice ale fluorocromilor.

În practica imunofluorescenței se utilizează pe scară largă 2—3 substanțe, și anume: izotiocianatul de fluoresceină (ITCF), clorura acidului dimetil-aminoftalein-sulfonic (DANS).

Metode folosite în reacțiile de imunofluorescență

În mod uzual se pot efectua două metode: metoda directă cu un ser imunofluorescent sau metoda indirectă „în două straturi" („în sandviș") cu un ser nefluorescent, care, la rîndul său, este evidențiat printr-un ser antiglobulinic fluorescent, sau cu trei ingrediente „de fixare a complementului", cu un ser imun nefluorescent, în prezența unui complement nefluorescent, ultimul (complementul nefluorescent) fiind evidențiat cu un ser anticomplementar fluorescent.

Efectuarea metodei de imunofluorescență implică următoarele etape: 1) prepararea antiserului; 2) obținerea anticorpilor și a imunglobulinelor; 3) obținerea anticorpilor fluorescenți; 4) prepararea secțiunilor tisulare sau a materialului citologic.

Firme comerciale sau institute de produse biologice livrează globuline de iepure și de capră anti-om, maimuță, șoarece, pui de găină, cobai, hamsteri, șobolani și bou, precum și globuline de capră anti-iepure. Serurile sînt cuplate cu izotiocianat de fluoresceină sau cu Lissamine-Rhodamine B 200 și au o puritate, o activitate și durabilitate controlate. Preparatele sînt livrate liofilizate în fiole.

Tehnicile de imunofluorescență se grupează în 3 categorii:

a) cercetări pentru decelarea, localizarea și identificarea antigenelor, care se realizează cu anticorpi specifici cunoscuți;

b) cercetări serologice pentru cercetarea și titrarea unor anticorpi căutați cu ajutorul unor antigene corespunzătoare cunoscute;

c) evidențierea depozitelor de imunoglobuline.

Substratul. Indiferent de scopul urmărit, prima operație constă în aplicarea pe lama-port obiect o substratului de cercetat.

Pentru cercetări serologice se recurge la aplicarea pe lamă a unor antigene cunoscute, sub formă de frotiuri, amprente, culturi tisulare etc.

Studiul de imunohistochimie implică prelevarea fragmentelor de țesuturi într-un mod mai dificil. Țesutul de examinat este înghețat brusc în amestecuri refrigerente la —70° sau la temperaturi cuprinse între —180 și —190°, secționat la criostat la 3—4 μ.

Uneori, țesuturile sînt deshidratate și incluzionate în gelatină sau în mase plastice. Secțiunile la parafină sînt rareori utilizate, din cauza degradării însușirilor imunologice ale majorității antigenelor.

Etapa următoare o constituie fixarea — operațiune care a fost subiectul multor discuții, deoarece o fixare insuficientă permite difuzarea antigenelor hidrosolubile, deci dispariția lor din preparat. Pe de altă parte, unii fixatori, ca iodul, mercurul, osmiul ș.a., produc fenomenul de stingere a fluorescenței. Alți fixatori alterează grupările antigenice determinate, împiedicînd unirea specifică antigen-anticorp.

Dintre multiplii fixatori studiați, acetona (10—15 minute la temperatura camerei), alcoolul etilic absolut rece, alcoolul metilic, s-au dovedit mulțumitori pentru cercetările de imunofluorescență.

Pericolul de denaturare (alterare) a antigenului este evitat dacă soluția fixatoare are o temperatură cuprinsă între 0 și —4° (ideal —20°).

În imunohistochimie s-au obținut rezultate superioare pe țesuturi nefixate (după prelevare, înghețate în amestecuri refrigerente la —70° sau între —180 și —190°), care, după secționare la criostat, sînt uscate timp de 30 de minute la temperatura camerei.

Fluorescență nespecifică — Colorare fluorescentă nespecifică — Colorație de fond. Țesuturile prezintă o fluorescență proprie (nespecifică), mai mult sau mai puțin intensă, de culoare albăstruie, care este mai accentuată la țesuturile nefixate sau proaspăt fixate. Acest fenomen se atenuează prin spălare cu soluții ușor alcaline.

Autofluorescența împiedică interpretarea rezultatelor de imunofluorescență; pentru a o atenua, se utilizează preparate cît mai fine, nefixate sau fixate în alcool rece sau acetonă, păstrate eventual cîteva zile la rece și clătite cu soluție-tampon cu pH=7,4. În același scop se vor utiliza diferite filtre și sisteme de iluminare, pentru a găsi formula cea mai adecvată care să permită o distincție netă între autofluorescența nespecifică și imunofluorescența specifică.

Colorarea fluorescentă nespecifică a țesuturilor împiedică de asemenea interpretarea corectă a rezultatelor metodei de imunofluorescență. Pentru a evita confuziile este bine să se interpreteze rezulta-

tele, examinînd unele preparate tratate cu seruri specifice fluorescente alternativ cu altele tratate cu seruri fluorescente nespecifice.

Altă sursă de eroare o constituie fixarea fluorocromului pe țesuturi, prin legături imunologice ale anticorpilor naturali. Adsorbția prealabilă a serurilor utilizate pe țesuturi normale de același fel cu cele pe care le cercetăm atenuează fenomenul fixării nespecifice imunologic.

Pentru a realiza un contrast mai bun, în cadrul metodei de imunofluorescență, colorația nespecifică de fond poate fi folosită prin mai multe procedee:

a) blocarea receptorilor nedoriți dintr-un țesut cu un ser nespecific nefluorescent, astfel încît serul fluorescent se va fixa pe antigenul specific, diferențiindu-l;

b) colorarea nespecifică fluorescentă de fond utilizînd serumalbumină normală de bou, conjugată cu un alt fluorocrom decît cel din reacția de imunofluorescență (de exemplu, Lissamine-Rhodamine B 200 dă o culoare roșiatică, contrastantă cu culoarea verde-galbenă a izotiocianatului de fluoresceină);

c) colorarea specifică fluorescentă a fondului, prin tratarea prealabilă cu un ser specific anticelular, conjugat cu un fluorocrom diferit de cel utilizat în reacția de imunofluorescență.

Tehnici de colorare. Metoda de imunofluorescență urmărește fie evidențierea și identificarea unui antigen, fie recunoașterea unui anticorp din ser-reacția de serodiagnostic.

Pentru evidențierea unui antigen există 3 metode tehnice de colorare: directă, indirectă „în două straturi" și cea de fixare a complementului cu 3 ingrediente.

Colorarea directă: serul imunofluorescent standardizat se aplică timp de 30 de minute pe secțiunea de cercetat, în cameră umedă, pentru a evita evaporarea serului fluorescent.

Dacă serul nu este standardizat, atunci se urmăresc în prealabil fazele descrise: prepararea serului, centrifugarea sa pentru îndepărtarea eventualelor precipitate, adsorbția sa pe un omogenat celular corespunzător cu preparatul de examinat, titrarea sa.

Durata, temperatura și modul de contact dintre preparat și ser variază după opinia diverșilor autori. În general, se consideră că 30 de minute sînt suficiente ca durată, iar ca temperatură, majoritatea autorilor admit că cea mai potrivită este aceea a camerei.

Contactul preparatului cu serul se realizează de obicei prin acoperirea secțiunii cu cîteva picături de ser, sau se întoarce preparatul cu fața în jos (procedeul „picăturii suspendate"), sau se plasează preparatul într-un agitator mecanic, care asigură o mișcare continuă și ușoară de rotație sau de balansare.

Pentru spălare, se folosește o soluție-tampon fosfat 0,02 M, cu pH=7,2, efectuîndu-se 3 băi a 10—15 minute. După spălare, preparatul se usucă 10—20 de minute la temperatura camerei sau în curent de aer călduț, apoi se montează. În cazul unei montări semipermanente în alcool polivinilic sau în Fluoromont, uscarea este indispensabilă. Dacă montarea se face în soluție de glicerină tamponată (1 volum soluție

clorurosodică 10—15 M tampon fosfat 0,02 M, cu pH — 7,2 cu 9 volume glicerină p.a. neutră), uscarea preparatului nu este necesară.

Colorarea indirectă: principala aplicare a acestui procedeu constă în detectarea agenţilor infecţioşi, în special virali.

În prima etapă preparatele se acoperă cu serul specific nefluorescent timp de 30 de minute, în cameră umedă, spălate în 3 băi de soluţie-tampon fosfat 10—15 minute şi uscate 20 de minute la temperatura camerei. În etapa a doua se colorează preparatele cu serul antiglobulinic timp de 30 de minute, în cameră umedă; apoi urmează spălarea în 3 băi de soluţie-tampon fosfat cu pH=7,2 şi montarea, ca în tehnica directă. Bineînţeles, odată cu colorarea preparatului se fac şi martorii respectivi — pozitivi şi negativi.

Colorarea cu trei ingrediente (fixarea complementului): etapele sînt aceleaşi ca în metoda indirectă, cu următoarele deosebiri:

Serul specific nefluorescent trebuie inactivat pentru îndepărtarea complementului, operaţiune ce se realizează prin încălzirea serului la 56° timp de 30 de minute sau prin adăugarea unui agent chelator, şi anume ADTA (soluţie 0,2 M 1 volum chelator la 9 volume de ser).

După inactivare, serul specific nefluorescent diluat 1/4—1/16 se amestecă în părţi egale cu ser proaspăt de cobai (alexină), diluat 1/10.

În etapa următoare, în loc de ser antiglobulinic fluorescent, cum se folosea în metoda indirectă „în două straturi", în reacţia de fixare a complementului se utilizează un ser antialexinic fluorescent (ser antiglobulinic de cobai fluorescent). Restul operaţiilor sînt aceleaşi ca în metoda directă.

Dintre tehnicile de imunofluorescenţă, metoda directă este cea mai comodă şi necesită cel mai mic număr de reacţii-martor şi de control al ingredientelor.

Tehnica indirectă „în două straturi" este mai larg utilizată, deşi necesită multe reacţii-martor şi de control al ingredientelor. Dacă tehnica este pusă la punct, în continuare sînt suficiente 2—4 reacţii de control.

Tehnica fixării complementului va fi folosită mai ales pentru diagnosticul de orientare decît pentru cel de precizie.

În general, fiecare din aceste trei tehnici prezintă indicaţii, avantaje, dezavantaje şi limite proprii.

Tehnici de colorare pentru evidenţierea anticorpilor (seroreacţia). Principiul este acelaşi ca în procedeele anterioare, cu deosebirea că antigenele cu care se lucrează sînt cunoscute. Reacţiile utilizate sînt de asemenea în număr de trei: reacţie simplă de blocare, reacţie indirectă în doi timpi şi o reacţie indirectă de fixare a complementului.

Reacţia simplă de blocare este rareori folosită, deoarece nu oferă rezultate clare, motiv pentru care se recurge mai frecvent fie la reacţia în doi timpi, fie la reacţia de fixare a complementului.

Examinarea preparatelor se face în lumină ultravioletă (UV). Sursa de lumină poate fi o lampă electrică cu vapori de mercur la presiune mare (tip „HOB 200") sau o lampă cu arc voltaic şi electrozi de căr-

bune. Indiferent de lampa folosită, fasciculul luminos va fi trecut printr-un filtru (cuvă de cuarț cu soluție de sulfat de cupru), pentru a fi reținute razele roșii și infraroșii. Razele spectrului vizibil vor fi reținute de un filtru „Wood UG 1".

Microscopul pentru examinat în imunofluorescență este un microscop obișnuit, cu lentile acromatice sau apocromatice, pe al cărui ocular se montează un filtru de sticlă galbenă „G.G.9".

Fotografierea în imunofluorescență necesită filme alb-negru sensibile (29—40 DIN), expuneri de 3—5 minute și developarea în revelator de bună calitate.

Metoda includerii în parafină Guy Sainte Marie: după prelevare, fragmentele de țesut renal se fixează în alcool 95% răcit în prealabil la 4° timp de 15—24 de ore (în frigider). Deshidratarea se face în 4 băi de alcool absolut prerăcit, fiind necesare 1—2 ore pentru fiecare baie. Apoi fragmentele sînt clarificate prin 3 băi de xilen prerăcit timp de 1—2 ore pentru fiecare baie la 4°. Includerea se face în 4 băi de parafină filtrată la 56°, timp de 1—2 ore pentru fiecare baie. Secționarea se face în mod obișnuit prin flotare pe apă la 40°, cu atenție, rapid, pentru a nu altera substratul imun. Secțiunile se usucă o oră la 37°, apoi se deparafinează în 2 băi de xilen rece, cîte 10—14 secunde, fiecare baie fiind urmată de 3 băi consecutive în alcool 95%, 10—15 secunde fiecare. Secțiunile astfel pregătite sînt acoperite (20 de minute) cu serul imun marcat, spălate (10 minute) în soluție-tampon salin cu pH=7,0 și montate în soluție apoasă de alcool polivinilic. Preparatele sînt citite în lumină ultravioletă și fotografiate.

BIBLIOGRAFIE

Bell, L. G. E. — The Application of Greezing and Drying Techniques in Cytology, Int. Rev. Cytol., 1952, 35.

Cohn, E. J., Strong, L. E., Huges, W. L., jr., Malford, D. J., Asworth, J. N., Melin, M., Taylor, H. L. — Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. IV. A System for the Separation into Fractions of the Protein and Lipoprotein Components of Biologicat Tissues and Fluids, J. Amer. chem. Soc., 1946, 68, 459.

Coons, A. H., Kaplan, M. H. — Localization of Antigen in Tissue Cells. II. Improvements in a Method for the Detection of Antigen by Means of Fluorescent Antibody, J. exp. Med., 1950, 91.

Coons, A. H., Leduc, E. H., Kaplan, M. H. — Localization of Antigen in Tissue Cells. VI. The Jate of Injected Foreign Protein in the Mouse, J. exp. Med., 1951, 93, 173.

Coons, A. H., Leduc, E. H., Counolly, J. M. — Immunohistochemical Studies of Antibody Response in the Rabbit, Fed. Proc., 1953, 12, 439.

Coons, A. H. — Laselled Antigens and Antibodyes, Ann. Rev. Microbiol., 1954, 8, 333

Coons, A. H., Leduc, E. H., Connolly, J. M. — Studies of Antibody Production. I. A. Metod for the Histochemical Demonstration of Specific Antibody and Its Application to a Study of the Hyperimmune Rabbit, J. exp. Med., 1955, 102, 40.

Coons, A. H. — Histochemistry with Laselled Antibody, Int. Rev. Cytol., 1956, 5, 1.

Coons, A. H. — Fluorescent Antibody Methody. In: „General Cytochemical Methods", ed. Danielli, J. F., Academic Press Inc., New York, 1958, p. 399.

Gitlin, D., Danding, B. D., Whipple, A. — The Localisation of Antigen in Tissue Cells. VI. The Jate of Injected Foreign Protein in the Mouse, J. exp. Med. 1951, 93, 173.

Heard, B. E. — The Histological Appearances of Some Normal Tissue at Low Temperatures, Brit. J. Surg., 1955, 42, 430.

Hiramoto, R., Engel, K., Pressman, D. — Tetramethylrhodamine as Immunohistochemical Fluorescent Lasel in the Study of Chronic Thyroidites, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1958, 97, 611.

Kaplan, M. H., Coons, A. H., Deane, H. W. — Localization of Antigen in Tissue Cells. III. Cellular Distribution of Pneumococal Polysaccharide Types II and III in the Mouse, J. exp. Med., 1950, 91, 15.

Marshall, J. M., Eveland, W. C., Smith, C. W. — Superiority of Fluorescein Isothocyanate (Riggs), for Fluorescent Antibody Technic with a Modification of its application, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1958, 98, 898.

Meryman, H. T. — Mechanics of Freezing in Living Cells and Tissues, Science, 1956, 124, 515.

Riggs, J. L., Seiwald, R. J., Burchkalter, J. H., Dowwns, C. M., Metcalj, T. G. — Isothiocyanate Compounds as Fluorescent Lasching Agents for Imune Serum, Amer. J. Path., 1958, 34, 1 081.

Sanite Marie, G. — A Paraffin Embeding Technique for Studies Employing Immunofluorescence, J. Histochem. Cytochem, 1962, 10, 250.

Simpron, W. L. — An experimental analysis of the Altmann Technich of Freezing Drying, Anat. Rec. 1941, 20, 175.

Structura şi ultrastructura nefronului

Nefronul reprezintă un ansamblu structural, organizat şi specializat în vederea asigurării funcţiilor complexe ale rinichiului. Multirepetarea nefronilor asigură totodată capacitatea de adaptare funcţională a rinichiului la cele mai variate solicitări. Studiile de microscopie electronică au dus la o reconsiderare şi la o mai bună cunoaştere a structurilor histologice descrise clasic prin microscopia optică.

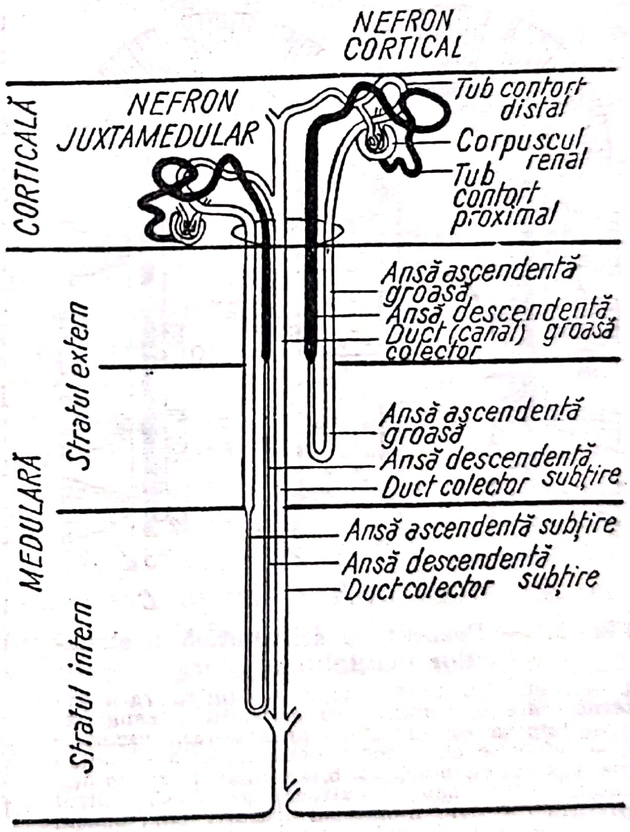


Fig. 2. — Nefronul cu diferitele segmente (schemă).

Fiecare nefron are aspectul unui tub subţire, cu o grosime de aproximativ 20—50 μ şi o lungime de 50 mm, cu una dintre extremităţi închisă şi cu cealaltă deschisă în tubul colector. Nefronul cuprinde mai multe segmente structurale, şi anume: corpusculul renal, tubul proximal (*pars convoluita* şi *pars recta*), ansa Henlé, tubul distal (*pars recta, pars maculata* şi *pars convoluta*) — toate derivînd din blastomul metanefrogen. Morfologic, se descriu două grupe de nefroni: una superficială, situată în cortex, şi alta profundă, situată juxtamedular (fig. 2). Glomerulii nefronilor juxtamedulari au un diametru mai mare decît cel al glomerulilor nefronilor superficiali şi o arteriolă efe-

rentă mai largă, care alimentează exclusiv circulaţia medulară. Între arteriola aferentă şi cea eferentă a glomerulilor juxta medulari există un vas de scurtcircuitare. Cea mai evidentă deosebire dintre cele două grupe de nefroni se referă la lungimea anselor Henlé. Nefronii superficiali au ansa Henlé mai scurtă, vîrful ansei fiind situat în porţiunea externă a medularei. Nefronii juxtamedulari au ansa Henlé mai lungă, prezentînd pe ramura lor ascendentă un segment subţire şi unul gros. Aceste diferenţe morfologice conferă şi unele particularităţi funcţionale diferenţiate pentru cele două grupe de nefroni (filtrarea glomerulară, compoziţia urinii tubulare şi altele). S-a demonstrat că, în diferite situaţii, funcţia renală se realizează pe seama participării precumpănitoare, fie a nefronilor superficiali, fie a celor juxtamedulari.

Corpusculul renal este alcătuit dintr-un ghem de capilare specializate şi din capsula Bowman, cu cele două foiţe — viscerală şi parietală. Prezintă un pol vascular, prin care pătrunde arteriola aferentă şi iese arteriola eferentă şi un pol urinar, de la care pleacă tubul contort proximal.

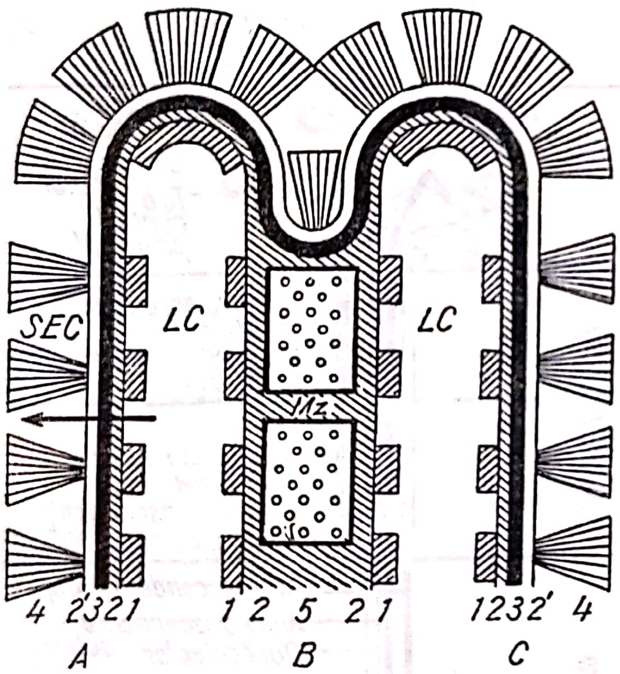


Fig. 3. — Prezentare schematică a structurilor peretelui capilar:

1 — endoteliu fenestrat; 2 — *lamina rara interna*, care se continuă cu matricea mezangială; 3 — *lamina densa;* 2' — *lamina rara externa;* 4 — podocite cu procese podocitare; 5 — celule mezangiale cu matricea mezangială (*Mz*); lumen capilar (*LC*); spaţiul extracapilar (*SEC*); filtrul propriu-zis (*A*); monitorul filtrării (*B*); sensul curentului de difuziune şi filtrare (←).

Ghemul capilar este format din 4—6 anse capilare, care îşi au originea din ramurile scurte ale arteriolei aferente şi care drenează prin arteriola eferentă. În interiorul corpusculului Malpighi capilarele formează arborizaţii lobulare (în număr de 8), asemănătoare feliilor de portocală. În interiorul lobulilor se stabilesc numeroase anastomoze capilare, care lipsesc interlobular. Fiecare lobul este constituit dintr-un ax central (spaţiul intercapilar sau mezangial) şi din capilare care se încolăcesc „în elice" în jurul acestui ax. Axul central care străbate ghemul capilar conţine o matrice şi celule mezangiale. Membrana filtrantă glomerulară este formată din endoteliul fenestrat, o membrană bazală şi epiteliul visceral al capsulei Bowman.

Celulele endoteliale alcătuiesc stratul intern al peretelui capilar, constituind prima structură morfologică situată între plasma sanguină şi spaţiul urinar. Celulele endoteliale au o citoplasmă periferică subţire, prevăzută cu numeroşi pori *(lamina fenestrata)* şi un nucleu central, care proemină în lumenul capilarului. Citoplasma conţine un număr redus de organite (mici citozomi, adesea plini cu material dens, fine

filamente, reticul endoplasmatic, mitocondrii). Diverşi stimuli pot determina creşterea numărului de vezicule şi a suprafeţei rugoase a reticulului endoplasmatic. Porii sînt acoperiţi de o lamă subţire diafragmatică (prin continuarea stratului extern al plasmalemei). Citoplasma fenestrată dinspre mezangiu vine în contact direct cu matricea spaţiului intercapilar, contact care permite trecerea directă a unor constituenţi plasmatici din lumenul capilar în mezangiu.

Membrana bazală acoperă perimetrul extern al endoteliului capilar. În porţiunea centrală a lobului, membrana bazală, prin invaginare, înconjură o parte din spaţiul intercapilar şi saltă de la o ansă capilară la alta. Rămîne astfel o porţiune a peretelui capilar care este delimitată numai de matricea mezangială *(basement membrane like)*. Grosimea membranei bazale variază după specii şi după procedeele de prelucrare histologică. La om, are o grosime de aproximativ 2 500—3 000 Å. Membrana bazală este compusă dintr-o zonă centrală, mai densă *(lamina densa)*, şi din două zone periferice, mai puţin dense *(lamina rara interna* şi *lamina rara externa)*. În structura membranei bazale s-au descris fine elemente fibrilare de 30—40 Å. Membrana bazală are o compoziţie chimică complexă, fiind considerată ca un gel hiperhidratat de mucoproteine şi mucopolizaharide. Factorii care contribuie la apariţia şi degradarea membranei bazale sînt puţin cunoscuţi. Un rol esenţial în procesul de reînnoire a acestei structuri este atribuit produselor de secreţie şi sinteză a celulelor podocitare şi mezangiale. Principalele funcţii ale membranei bazale sînt cele de filtrare şi barieră selectivă. Studiile cu materiale — trasor (macromolecule sau agregate de macromolecule) au relevat prezenţa unor pori în grosimea *laminei densa.*

Epiteliul visceral (stratul de celule podocitare) al capsulei Bowman formează stratul extern de înveliş al membranei bazale capilare. Este alcătuit dintr-un singur rînd de celule epiteliale — denumite şi podocitare —, care se găsesc la o anumită distanţă de *lamina rara externa* (spaţiul subpodocitar). Celulele podocitare prezintă numeroase ramificaţii citoplasmatice — unele mai groase (creste sau prelungiri primare), altele mai subţiri şi ramificate (prelungiri secundare), — denumite şi pedicele sau procese podocitare, care vin în contact cu suprafaţa externă a membranei bazale. Pedicelele se înfundă în *lamina rara externa,* fiind conectate de-a lungul acesteia printr-o lamă citoplasmatică subţire *(filtration slit membrane)*. Între procesele podocitare se găsesc spaţii care par să se continue cu spaţiul de filtrare Bowman. Celulele podocitare sînt de volum variabil, cu un nucleu mai mare decît cel al celulelor mezangiale şi endoteliale şi cu o citoplasmă care se colorează uşor bazofil. Citoplasma conţine un număr de organite — mitocondrii, aparat Golgi, reticul endoplasmatic, frecvenţi citozomi, corpi multiveziculari, filamente, microvili etc. — fapt care sugerează o activitate metabolică intensă la nivelul acestor celule. Complexitatea structurală a acestor celule a stimulat numeroase ipoteze asupra proprietăţilor funcţionale, atribuindu-li-se un rol în producerea filtratului glomerular şi în reabsorbţia proteinelor filtrate; sinteza şi regenerarea

laminei densa (un argument îl constituie bogata ergastoplasmă care conţine agregate intracisternale, asemănătoare cu materialul membranei bazale). Unele particule care traversează peretele capilar pot fi fagocitate de podocite şi segregate în citozomi sau corpi multiveziculari.

Mezangiul (ţesutul intercapilar, stroma glomerulară, regiunea axială) constituie o tijă care începe în regiunea hilului glomerular şi se extinde, prin ramificaţii, în regiunea axială a lobulilor. Reprezintă o structură de suport şi susţinere a capilarelor. Ţesutul mezangial este alcătuit din celule mezangiale şi matricea mezangială, fiind acoperit în parte de membrana bazală a ghemului capilar şi separat de lumenul capilar prin citoplasma fenestrată a celulelor endoteliale.

Celulele mezangiale sînt formate dintr-o citoplasmă densă, asemănătoare cu cea a celulelor musculare netede. Conţine fibrile fine, dispuse perpendicular pe suprafaţa celulei, şi numeroase organite. La locul de contact cu peretele capilar citoplasma prezintă expansiuni care prolabează înspre lumenul capilar. Ocazional, se pot observa şi expansiuni înspre *lamina rara interna.* Celulele mezangiale au nucleul mai dens decît cel al celulelor endoteliale şi podocitare. Prezintă unele asemănări cu celulele granulare miocitare ale aparatului juxtaglomerular, fiind considerate ca o continuare a celulelor miocitare din media arteriolelor aferente şi eferente.

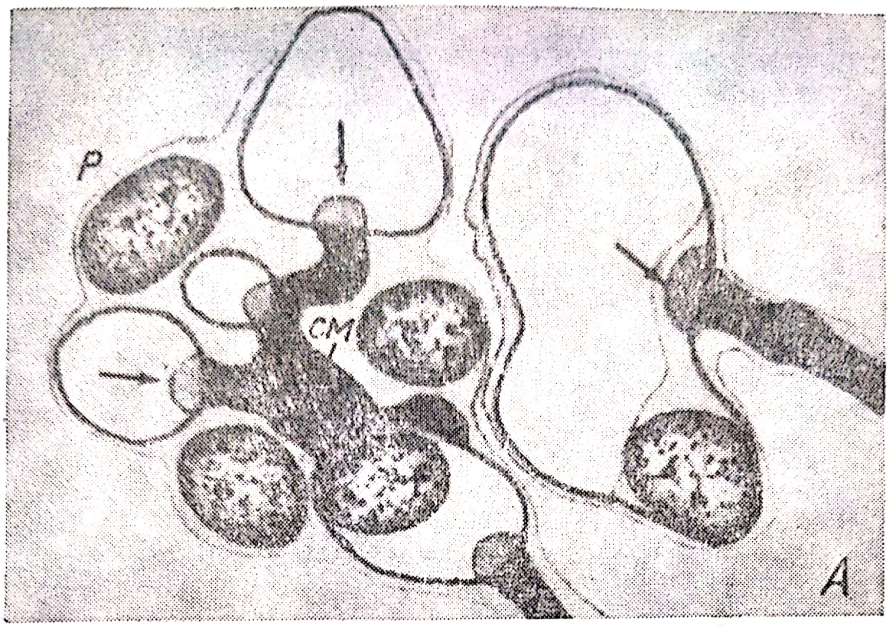
Celulele mezangiale deţin numeroase funcţii, şi anume de fagocitoză; sinteză a matricei mezangiale şi a membranei bazale; depozitare şi transfer al numeroaselor materiale cu o compoziţie chimică complexă; de asemenea, participă în procesul de organizare şi cicatrizare a leziunilor în diverse condiţii patologice.

Variaţiile de formă şi volum ale acestor celule se datoresc capacităţii lor de adaptare şi reactivitate la cele mai diverse condiţii fiziologice şi patologice.

Matricea mezangială este asemănătoare ca aspect şi structură cu cea a membranei bazale glomerulare (substanţă fundamentală, fibrile de colagen şi mucopolizaharide). În glomerulul normal se găseşte o cantitate redusă de matrice mezangială. (fig. 4 A, B şi 5 A, B).

Capsula Bowman înveleşte ghemul vascular. Este compusă din două foiţe — una externă sau foiţa parietală şi alta internă sau foiţa viscerală; între acestea există un spaţiu numit spaţiul de filtrare sau cavitatea corpusulului. Foiţa externă se răsfrînge la nivelul polului vascular şi formează în continuare foiţa internă, care vine în contact intim cu capilarele glomerulare. Foiţa externă este formată dintr-o membrană bazală, căptuşită de un singur rînd de celule epiteliale de formă cubică sau turtite. Foiţa internă sau viscerală este alcătuită din celule epiteliale podocitare.

Aparatul juxtaglomerular este o structură complexă neuromiomio-arterială, localizată la nivelul hilului glomerular, şi constituită din 3 componente: partea specializată a arteriolei aferente şi eferente, care conţine celule granulare caracteristice, *macula densa* de la nivelul tubului contort distal şi *lacisul* sau perniţele polare (fig. 6 *A*).



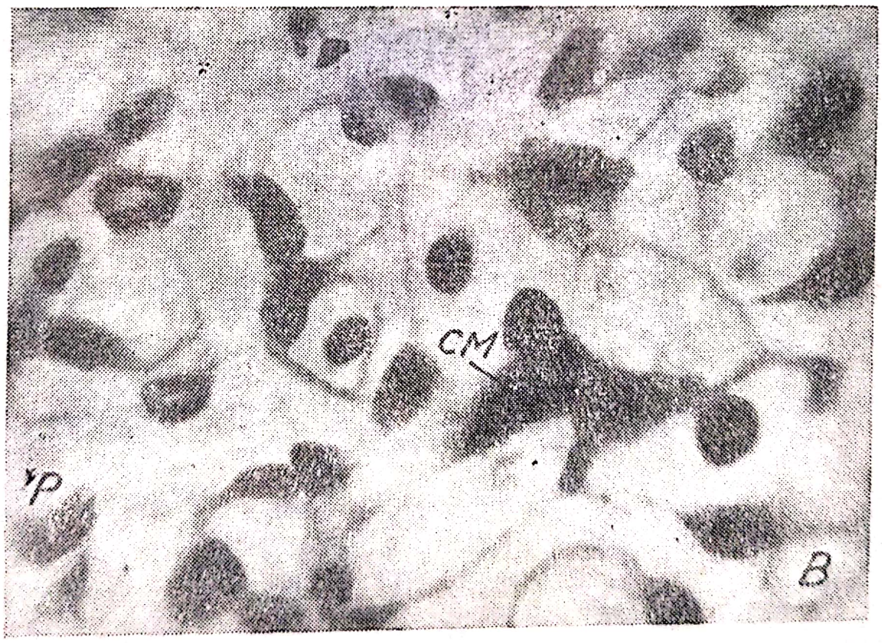


Fig. 4. — *A* — relațiile celulelor mezangiale (*CM*) cu peretele capilar și cu celulele podocitare (schemă) (*P*); *B* — nucleii celulelor mezangiale (*CM*) și podocitare (*P*), cu conturul peretelui capilar glomerular (col. HE×imersie).

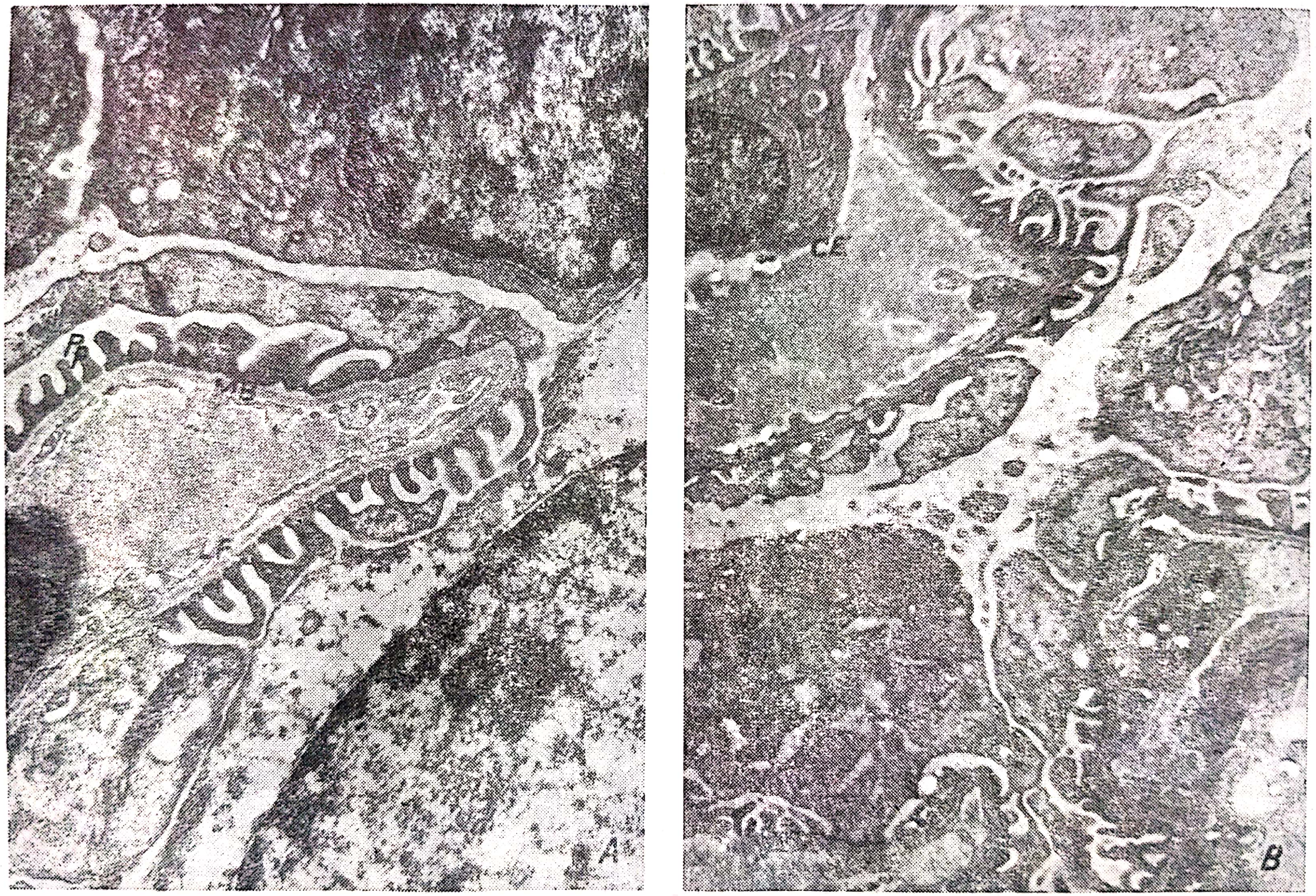


Fig. 5. — *A* — rinichi de iepure: podocit (*P*), cu procese podocitare (*P*); membrana bazală (*MB*); *lamina fenestrata* (*LF*) (microscopie electronică; ×22 885); *B* — celule endoteliale (*CE*), cu reticulul endoplasmatic (microscopie electronică; ×11 270).

Celulele granulare mioepiteloide se găsesc de obicei în tunica medie din porțiunea terminală a arteriolei aferente (fig. 6 *B*). În citoplasma lor apar granule cu o structură omogenă și o densitate moderată, considerate ca un produs de secreție al celulei și conținînd renină. Pot fi identificate datorită proprietăților lor tinctoriale (se colorează intens prin colorația Bowie).

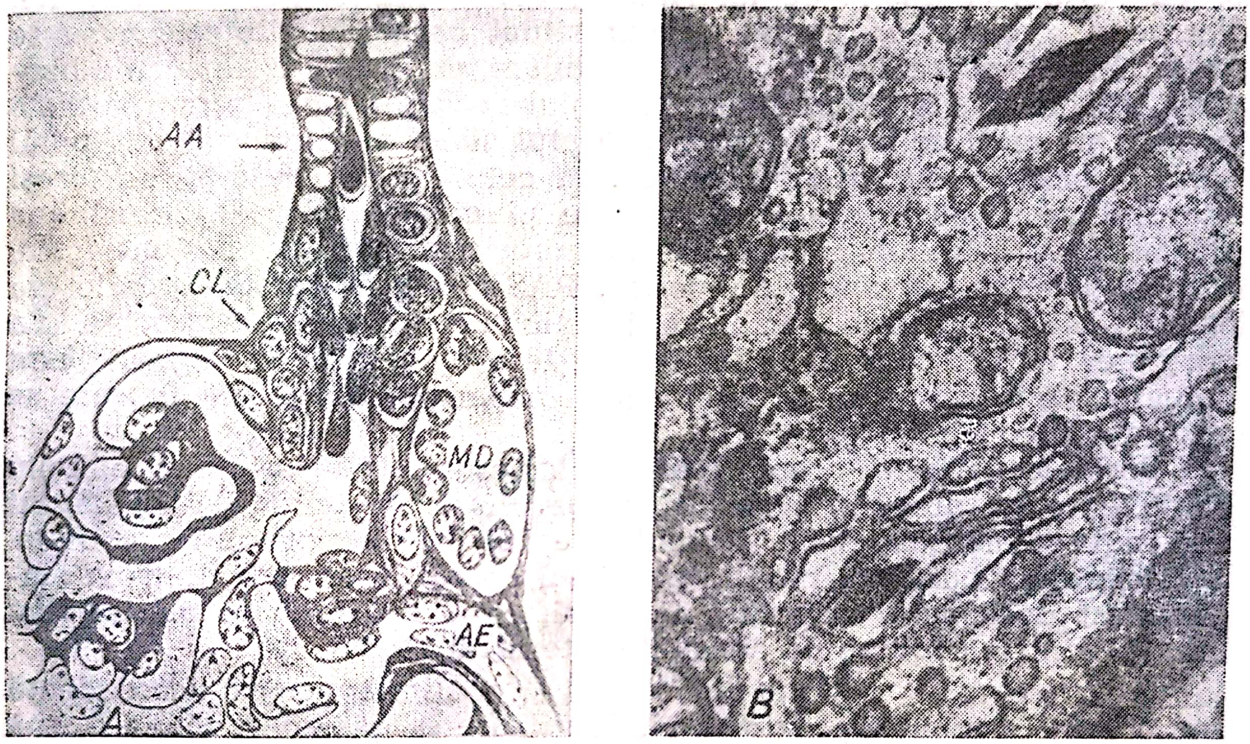


Fig. 6. — *A* — aparatul juxtaglomerular: arteriola aferentă (*AA*); arteriola eferentă (*AE*); celulele lacesului (*CL*); *macula densa* (*MD*); *B* — arteriola aferentă cu celulele granulare (microscopie electronică; ×35 000) (Becker).

Macula densa reprezintă o porțiune din circumferința tubului contort distal, situată în apropierea hilului glomerular și constituită din celule epiteliale înalte, cu o dispoziție caracteristică, „în palisadă". Conține puține mitocondrii aranjate neregulat. Membrana celulară este prevăzută la polul bazal cu invaginații adînci, ca niște falduri, iar la polul apical, cu microvili. Celulele specializate ale *maculei densa* par să transmită celulelor granulare și corpusculului renal informații privind compoziția lichidului tubular. Celulele *lacisului* se găsesc în strîns contact cu *macula densa* și cu celulele mezangiale intercapilare. Au o așezare tangențială spre baza *maculei densa*. Prezintă o mare similitudine histologică și funcțională cu celulele mezangiale. Strînsa relație spațială a acestor structuri indică și o anumită relație funcțională între ele. În anumite condiții fiziopatologice este posibil ca toate celulele acestor structuri să poată sintetiza granule de renină. În afara funcției secretorii, aparatul juxtaglomerular intervine în reglarea circulației sanguine în glomerul și a balanței electrolitice, acționînd ca un aparat barosenzitiv sau chemoreceptiv.

Sistemul tubular. Porţiunea tubulară a nefronului este alcătuită din segmente cu morfologie variată.

Tubul contort proximal este alcătuit dintr-o parte de aspect întortochiat — *pars convoluta* —, situată în vecinătatea corpusculului renal, şi o altă parte dreaptă, care continuă porţiunea centrală — *pars recta*. Peretele tubului contort proximal este format dintr-o membrană bazală, căptuşită de un rînd de celule înalte, numite nefrocite. Nefrocitul conţine un nucleu ovalar situat bazal. În citoplasma sa se găsesc bine reprezentate organitele celulare, cu un mare număr de lizozomi. Mitocondriile sînt dispuse în regiunea subnucleară, fiind paralele cu axul mare al celulei, de unde aspectul striat al citoplasmei la polul bazal, vizibil în microscopia optică. În celulă s-au descris numeroşi microtubuli şi numeroase vezicule de pinocitoză (fig. 7). Membrana plasmatică prezintă la polul apical numeroşi microvili de înălţime egală, care realizează marginea „în perie", PAS-pozitivă. Feţele laterale ale plasmalemei constituie complexe joncţionale cu celulele vecine. La porţiunea bazală a nefrocitului iau naştere o serie de invaginări, care delimitează în interiorul celulei mici compartimente bazale în care se găsesc mitocondriile (fig. 8 şi 9).

Peretele porţiunii drepte *(pars recta)* este alcătuit dintr-un epiteliu cubic, cu o margine „în perie" bine dezvoltată. Invaginaţiile bazale sînt mai puţin numeroase decît în celulele epiteliale ale porţiunii convolute.

Membrana bazală a tubului proximal apare constituită dintr-un singur strat dens cu o structură fibrilară, fiind separată de plasmalema bazală printr-o regiune de densitate intermediară.

Segmentul subţire Henlé continuă partea descendentă sau dreaptă a tubului proximal. Nefronii care se găsesc în zona externă a corticalei au un segment subţire scurt, iar cei din zonele mijlocie şi internă, au un segment subţire foarte lung, care coboară în medulară pînă aproape de papilele urinare. Segmentul subţire este format de obicei din două braţe unite printr-o buclă sau ansă. Peretele este constituit dintr-o membrană bazală pe care se găseşte un rînd de celule epiteliale turtite, prevăzute cu scurte procese interdigitale. Citoplasma conţine un număr redus de ribozomi, mitocondrii şi microtubuli.

Tubul distal este compus din două porţiuni morfologice diferite: o porţiune dreaptă sau ascendentă, care se continuă cu ansa Henlé, şi o porţiune întortochiată sau contortă *(pars convoluta)*, în continuarea primei. Porţiunea contortă începe cu o porţiune specializată situată lîngă originea glomerulului renal, denumită *macula densa (pars maculata)*. Porţiunea ascendentă este constituită din celule epiteliale puţin înalte, cu o membrană celulară bazală ce trimite numeroase invaginări. Mitocondriile sînt alungite şi situate printre faldurile membranei bazale. La polul apical se observă scurţi microvili. Porţiunea contortă (cu excepţia *maculei densa*) cuprinde un epiteliu asemănător segmentului ascendent. Segmentul contort distal are un diametru mai mic (20—50 μ) decît segmentul proximal (40—60 μ). Spre deosebire de tubul contort proximal, tubul contort distal este mai puţin lung, cu un epiteliu la care nu există marginea „în perie"; membrana bazală este

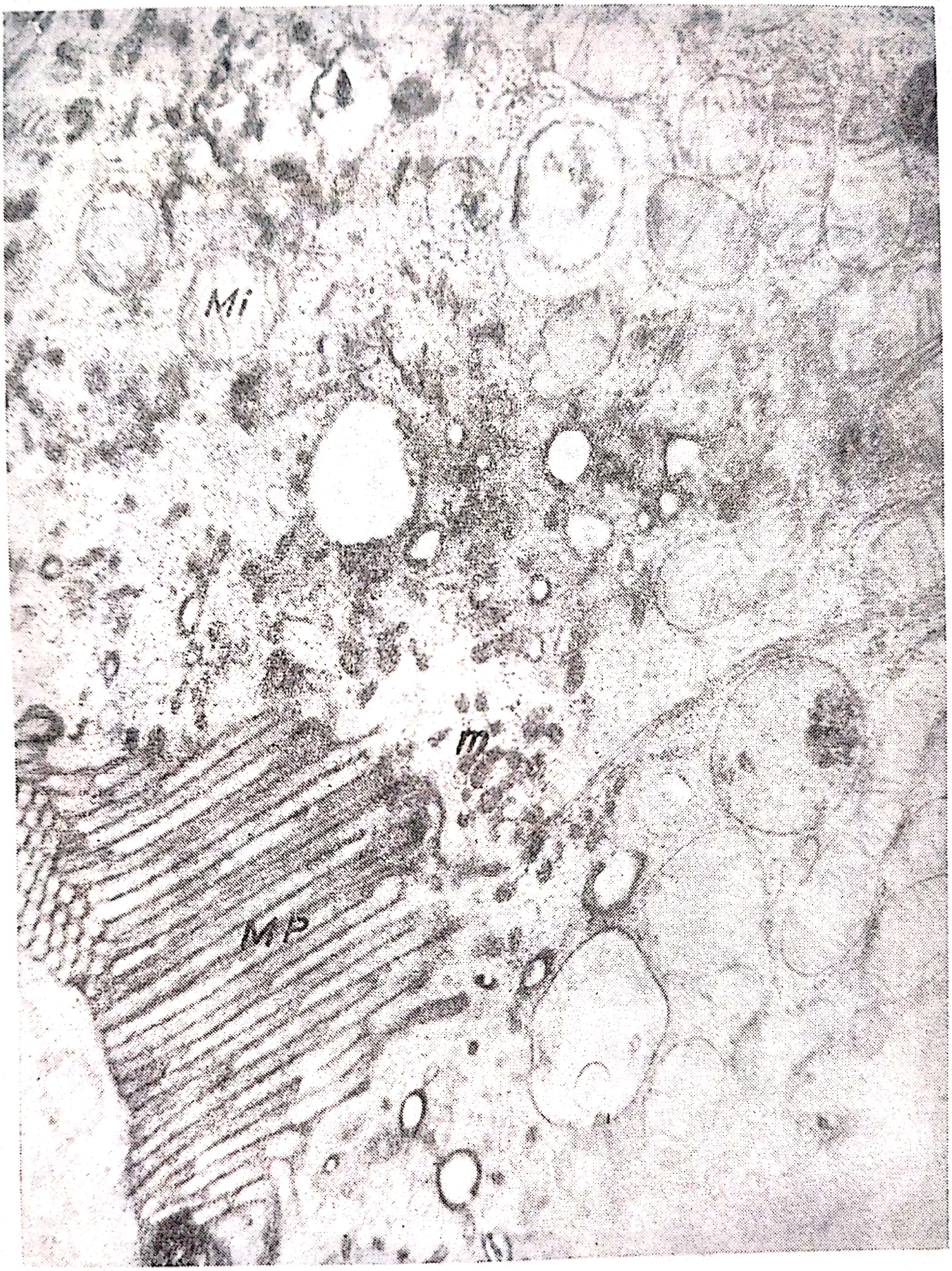


Fig. 7. — Tub contort proximal cu mitocondrii (*Mi*); marginea „în perie“ (*MP*) cu numeroşi microtubuli (*m*) şi vezicule de pinocitoză (microscopie electronică; ×31 840).

mai groasă. După traiectul complicat pe care îl efectuează în jurul glomerulului, porţiunea contortă se îndreaptă iarăşi spre striaţia medulară, unde, prin intermediul unei scurte piese de unire (pasajul intercalar), se va deschide într-un tub (duct sau canal) colector. Uneori, mai multe pasaje intercalare se unesc într-un tub comun, înainte de a se continua cu tubul colector. După ce au drenat conţinutul unui număr de nefroni, tubii colectori se reunesc în canale colectoare din ce în ce mai mari.

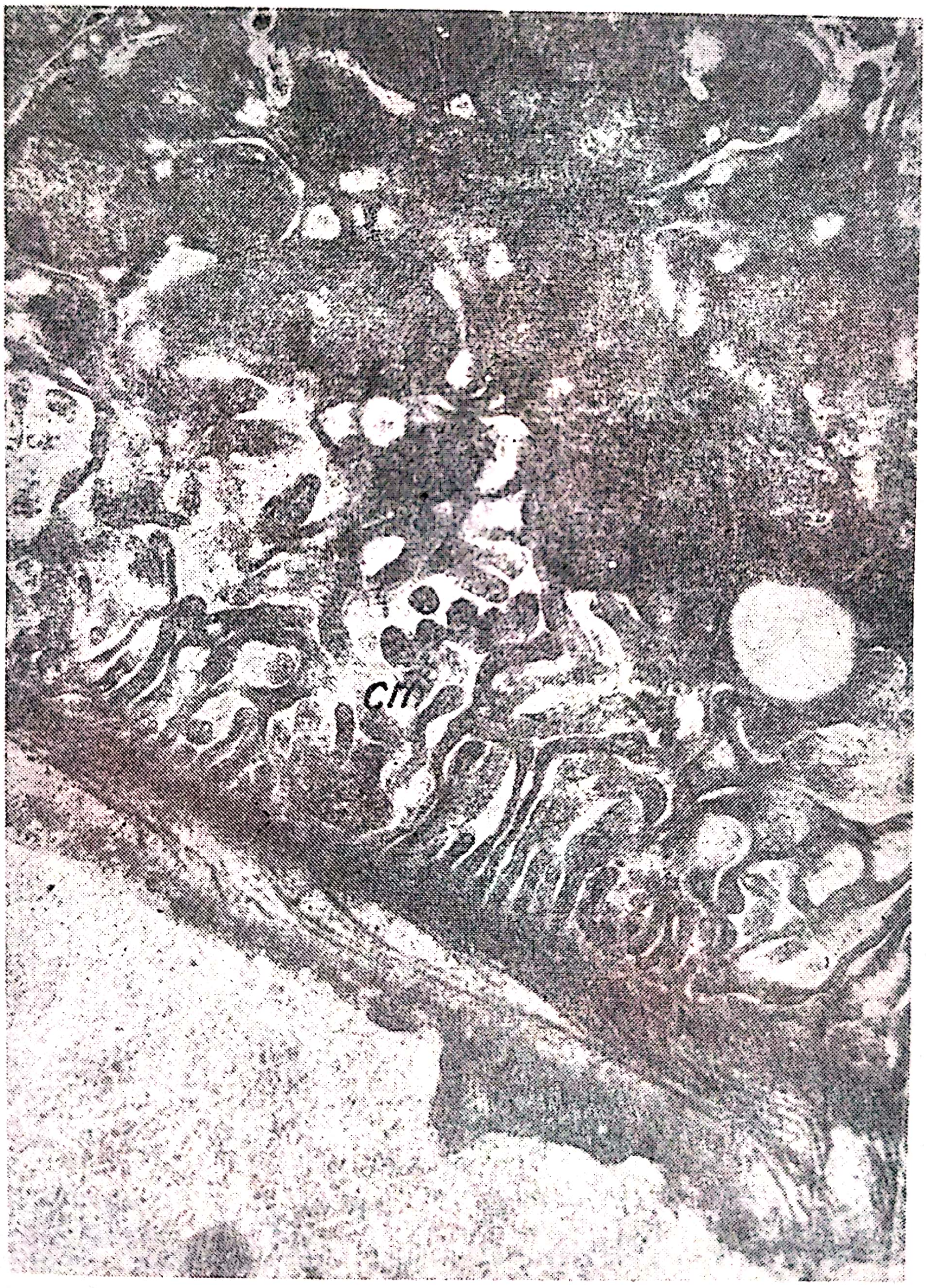


Fig. 8. — Tub proximal cu citomembranele ***beta*** (cm) (microscopie electronică; ×22 885).

În apropierea vîrfului piramidei, canalele colectoare se adună în canale papilare, care, la rîndul lor, se deschid prin orificiile ariei ciuruite (pori urinari), către caliciul renal. Tubii colectori sînt constituiți dintr-un rînd de celule epiteliale sau prismatice, situate pe o membrană bazală. Celulele epiteliate prezintă o citoplasmă mai clară decît nefrocitele, fără margine „în perie", cu număr redus de microvili și cîteva mitocondrii.

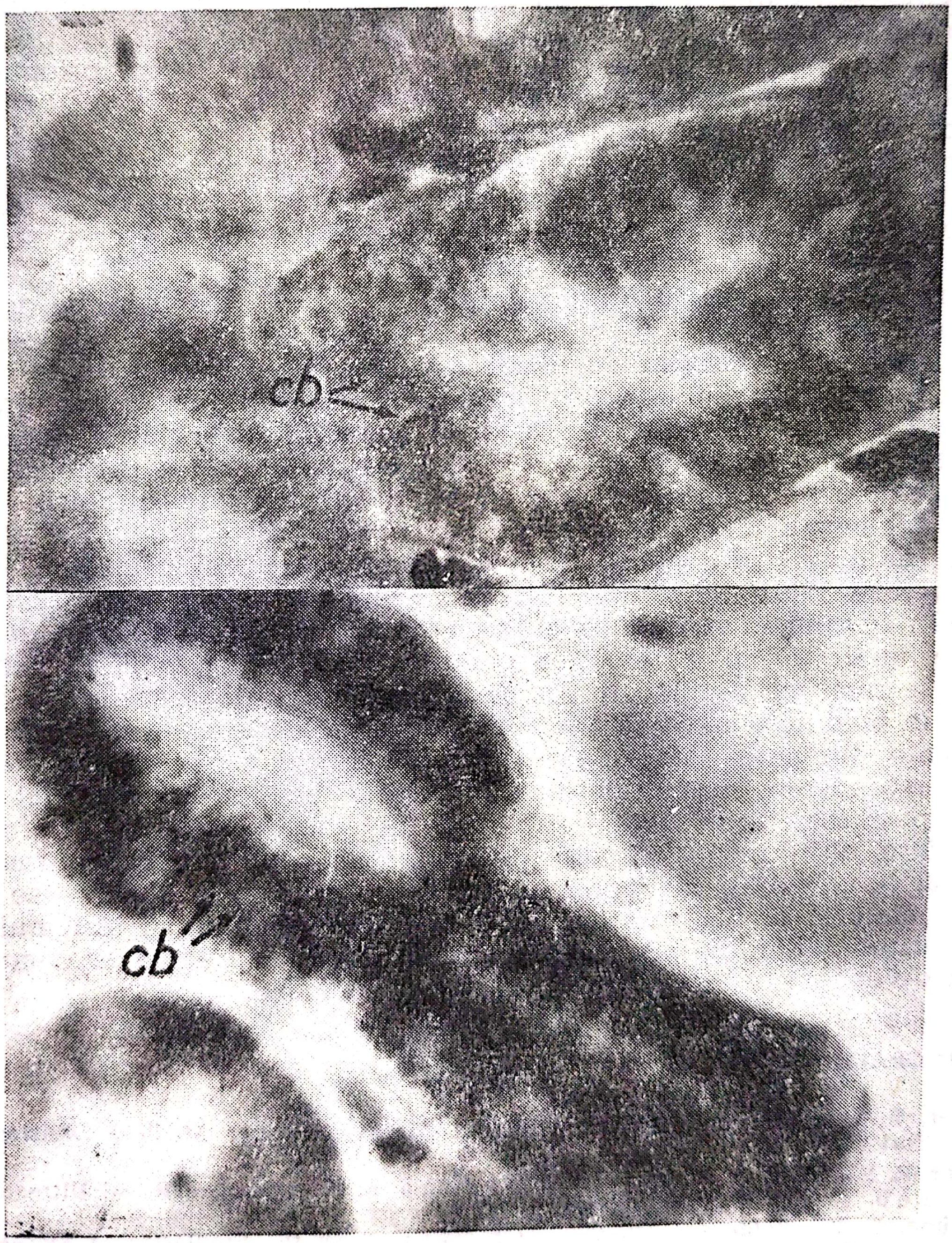


Fig. 9. — Tub contort proximal: nefrocite cu mitocondrii și cu spațiile compartimentului bazal (*cb*) (col. Heidenhein × imersie).

Pasajul intercalar face legătura între tubul urinar (partea contortă distală a acestuia) şi tubul colector. Uneori, mai multe pasaje intercalare se unesc într-un tub comun, înainte de a se continua cu tubul colector. Lumenul lui este îngust, iar peretele este alcătuit dintr-o membrană bazală pe care se găseşte un rînd de celule epiteliale cubice.

Ţesutul interstiţial (interstiţiul) este un sistem biologic funcţional şi intercomunicant, care stabileşte numeroase relaţii internefronale şi vasculo-nefronale, reprezentat mai abundent în jurul tubilor colectori şi al ansei Henle.

Conţine o populaţie de celule conjunctive fusiforme, orientate cu axul lor longitudinal perpendicular pe axul longitudinal al tubilor şi vaselor cu expansiuni citoplasmatice, care stabilesc strînse relaţii cu vasele şi tubii. Citoplasma celulelor interstiţiale conţine un reticul endoplasmatic abundent, mitocondrii alungite, fine filamente şi alte organite. Celulele sînt în parte delimitate de un material care seamănă cu membrana bazală. Spaţiile intercelulare conţin complexe fibrilare conjunctive şi substanţă fundamentală, cu o densitate greu de deosebit de membrana bazală.

Dispozitivul vascular se remarcă prin existenţa unei duble capilarizări: prima, reprezentată prin glomeruli (aprovizionarea lor din vase arteriale scurte provenite din arterele intralobulare), iar a doua, prin caracterul postglomerular al circulaţiei peritubulare. În medulară, vascularizaţia este postglomerulară (din glomerulii juxtamedulari). Pentru aceşti glomeruli arteriola aferentă se continuă direct cu arteriola eferentă, iar glomerulul apare ca o colaterală. Arteriola eferentă, de calibru relativ mare, se divide într-un număr variabil de *vasa recta,* dispuse în grosimea medularei şi care descriu anse mai lungi sau mai scurte, unele avînd inflexiunea chiar în vecinătatea papilei. Din *vasa recta* se ramifică din loc în loc vase capilare, care formează o bogată reţea în medulara externă (în zona segmentelor groase ale ramurii ascendente din ansa Henlé). Drenajul medularei este asigurat de *vasa recta* ascendente, care se deschid în venele arcuate. De subliniat caracterul postglomerular (faţă de glomerulii juxtamedulari) al circulaţiei medulare. Prin utilizarea diferitelor tehnici de investigare (morfologice şi funcţionale) s-au pus în evidenţă, în rinichi, la diverse specii de animale şi la om, şunturi între arteriola aferentă şi sistemul capilar peritubular, între arteriola eferentă şi vene, precum şi comunicări arterio-venoase, arterio-arteriale şi veno-venoase.

BIBLIOGRAFIE

Becker, E. L. — Structural Basis of Renal Disease, Hoeber Medical Division, New York, 1968.

Bulger, R. E., Tiher, C. C., Meyers, C. H., Trump, B. F. — Human Renal Ultrastructure, Lab. Invest., 1967, 16, 124.

Dunihue, F. W., Boldosser, W. G. — Observations on the Similarity of Mesangial to Juxtaglomerular Cells, Lab. Invest., 1963, 12, 1 228.

Farquhar, M. G., Palade, G. E. — Functional Evidence for the Existence of a Third Cell Type in the Renal Glomerulus, J. cell. Biol., 1962, 13, 55.

Georgescu, L. — The Rol of Capillary wall in the Histogenesis of Glomerular Diseases, Morphol. et Embryol., 1975, **3**, 181.
Griffith, L. D., Bulger, R. E., Trump, B. F. — The Ultrastructure of the Functioning Kidney, Lab. Invest., 1967, **16**, 220.
Hamburger, J. — Nephrology, vol. I — II, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
Heptinstall, R. H. — Pathology of the Kidney J. & A. Churchill, Londra, 1966.
Jorgensen, F. — The Ultrastructure of the Normal Human Glomerulus, Munksgaard, Copenhaga, 1966.
Kurtz, S. M. — The Fine Structure of the Lamina Densa, Lab. Invest., 1965, **10**, 1 189
Latta, H., Mannsbach, A. B., Madden, S. C. — The Centrolobular Region of the Renal Glomerulus Studied by Electron Microscopy, J. Ultrastructur. Res., 196, **4**, 455.
Latta, H., Mannsbach, A. B. — Relations of the Centrolobular Region of the Glomerulus to the Juxtaglomerular Apparatus, J. Ultrastruct. Res., 1962, **6**, 562.
Michielsen, P. — În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion et Co., Paris, 1961.
Mostofi, F. K., Smith, D. E. — The Kidney, Williams & Co., Baltimore, 1967.
Myers, C. H., Bulger, R. E., Tisher, C. C., Trump, B. F. — Human Renal Ultrastructure. IV. Collecting Duct of Healthy Individuals, Lab. Invest., 1966, **15**, 1 921.
Nagel, R. B., Kohnen, P. W. — Ultrastructure of Human Renal Obsolescent glomeruli, Lab. Invest., 1969, **21**, 519.
Osvaldo, L., Latta, H. — Identification of Ascending and Descending the Limbs of the Loop of Henlé by Electron Microscopy, Fed. Proc., 1965, **24**, 618.
Pease, D. C. — Electron Microscopy of the Tubular Cells of the Kidney Cortex, Anat. Rec., 1955, **121**, 273.
Pouiller, C., Muller, A. F. (ed.) — The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology, vol. I—II, Academie, Press Inc. New York, 1969.
Rhodin, J. — Anatomy of Kidney Tubules, Int. Rev. Cytol., 1958, **7**, 485.
Rhodin, J. — Electron Microscopy of the Kidney, Amer. J. Med., 1958, **24**, 661.
Rhodin, J. — Structure of the Kidney (ed. Strauss, M. B.), Little Brown Co., Boston, 1963.
Tisher, C. C., Bulger, R. E., Trump, B. F. — Human Renal Ultrastructure. Proximal Tubule of Healthy Individuals, Lab. Invest., 1966, **15**, 1 357.
Wirz, H. — În: „The Kidney", A Ciba Foundation Symposium J. & A. Churchill, Londra, 1954.

Modificări structurale şi ultrastructurale în bolile renale

Modificările parenchimului renal au putut fi analizate, interpretate şi definite în mare parte graţie biopsiei renale şi introducerii unor noi metode de investigaţie morfologică, ca microscopia electronică, imuno-histochimia, histoenzimologia şi altele.

Descrierea ultrastructurilor normale ale rinichiului a permis o mai bună cunoaştere a devierilor patologice neaccesibile microscopiei optice şi conturarea diferitelor entităţi anatomo-clinice în patologia renală. Totodată, s-au putut stabili numeroase corelaţii funcţional-structurale atît în condiţii normale, cît şi patologice. Natura şi intensitatea leziunilor histologice la nivelul parenchimului renal variază foarte mult în raport cu structura primitiv sau predominant afectată, cu gradul de vulnerabilitate şi de reacţie a acestor structuri faţă de o mare diversitate de agenţi patogeni. Glomerulii, în contrast cu complexitatea lor arhitecturală şi funcţională, prezintă un număr limitat de reacţii la o varietate de stimuli patogeni. Prin poziţia lor centrală în circulaţia renală, sînt cei mai vulnerabili la acţiunea unor noxe endo- sau exogene sau a unor abateri care depăşesc limitele homeostatice normale.

Sistemul tubular, cu o structură şi funcţie mai complexe decît ale glomerulilor şi care variază de-a lungul şi cu diferitele segmente tubulare, prezintă un număr redus de modificări histologice şi este susceptibil la un mare număr de noxe chimice, biotice, noxe care, în anumite circumstanţe, pot atinge o mare concentraţie în lumenul tubular.

Interstiţiul şi vasele renale, ca structuri de legătură internefronale, pot fi în condiţii patologice sediul unor importante remanieri structurale primitive sau secundare unor nefropatii glomerulotubulare.

Un studiu analitic al diferitelor componente ale nefronului şi ale structurilor internefronale în bolile renale evidenţiază, pe lîngă o serie de reacţii lezionale comune, şi unele modificări particulare, în raport cu gradul de diferenţiere funcţional-structurală a acestor componente şi cu vulnerabilitatea lor faţă de unele condiţii etiologice şi patogenice. Principalele devieri morfologice la nivelul parenchimului renal sînt urmarea unor procese inflamatorii, degenerativ-necrotice şi rege-

nerativ-reparatorii, care, în marea lor majoritate, sînt nespecifice pentru un tip sau altul de nefropatie. Sumarea acestor modificări de grade şi intensităţi diferite cu devierea relaţiilor intra- şi internefronale determină o pluralitate de aspecte morfologice şi manifestări clinice, care fac dificilă adoptarea unei clasificări şi a unei nomenclaturi unitare în bolile renale.

Glomerulul, cu diferitele componente mezenchimo-epiteliale (endoteliu, mezangiu, podocite, membrana bazală capilară), constituie principala barieră selectivă şi de comunicare între sînge şi celulele specializate ale nefronului.

Celulele endoteliale fenestrate care alcătuiesc stratul intern al peretelui capilar, cu rol important în funcţia particulară de filtrare, reprezintă prima structură care vine în contact cu diferiţii agenţi patogeni sau recepţionează diferitele abateri homeostatice. Principalele modificări reactive şi alternative ale celulelor endoteliale în diferite condiţii patologice sînt tumefierea, degenerarea şi regenerarea lor. Sînt capabile de fagocitoză şi pinocitoză şi răspund la acţiunea diverşilor stimuli, prin creşterea numărului de vezicule şi a reticulului endoplasmatic. Tumefierea celulelor endoteliale (fig. 10) determină obliterarea porilor şi a lumenului capilar, antrenînd tulburări ale filtrării şi ale circulaţiei sanguine intraglomerulare (glomerulonefrite acute, nefropatia din toxemia gravidică). Alterări severe ale celulelor endoteliale, cu degenerarea şi descuamarea lor, pot duce la formarea trombilor de fibrină intracapilari (fig. 11) şi la necroze ischemice ale anselor capilare — modificări care generează noi verigi patogenice în întreţinerea sau amplificarea alterărilor glomerulare. Celulele endoteliale au o mare capacitate de regenerare, fapt care explică procesul rapid de endotelizare la nivelul capilarelor afectate.

Membrana bazală capilară este un element structural important al peretelui capilar, constituind în condiţii patologice o barieră de rezistenţă faţă de extinderea leziunilor endocapilare. Membrana bazală poate fi sediul unor modificări directe (intrinsece) sau indirecte, prin numeroasele materiale de depozit care se acumulează pe un versant sau altul al acestei structuri.

Un aspect caracteristic al membranei bazale, vizibil în microscopia optică sau microscopia electronică, îl constituie îngroşarea uniformă sau neuniformă (fig. 12 şi 13), cel mai frecvent prin materiale de depozit, de-a lungul sau în grosimea acestei structuri. Acest aspect se întîlneşte într-o mare varietate de boli renale (nefropatii glomerulare membranoase, membrano-proliferative, glomerulonefrite şi altele). Îngroşarea poate să depăşească de 5—10 ori grosimea normală (nefropatia lupică, diabetică, anumite forme de sindrom nefrotic). Conturul membranei bazale îngroşate este adesea neregulat, iar aspectul neomogen.

Depozitele sînt materiale de acumulare extracelulare cu o compoziţie chimică complexă şi eterogenă, multe de origine hematogenă, fiind derivate din precursori solubili care precipită sau polimerizează la nivelul membranei bazale. Unele depozite conţin substanţe cunoscute, ca fibrinoid, fibrină, mucopolizaharide (MPZ), amiloid, lipopro-

teine, imunoglobuline, iar altele, substanțe necunoscute. Prin imunofluorescență s-a demonstrat că cele mai multe depozite conțin substanțe implicate în reacțiile imunologice: IgA, IgG, IgM, derivați ai fibrinei, fibrinogen (fig. 14). După aspect, depozitele pot fi omogene, amorfe, granulare, cu o densitate comparabilă cu cea a membranei bazale. În microscopia optică apar ca omogene, acidofile și se colorează variabil prin reacția PAS sau prin colorația tricrom, fiind deseori etichetate de tip „hialin" sau „fibrinoid". Deoarece apariția depozitelor este de

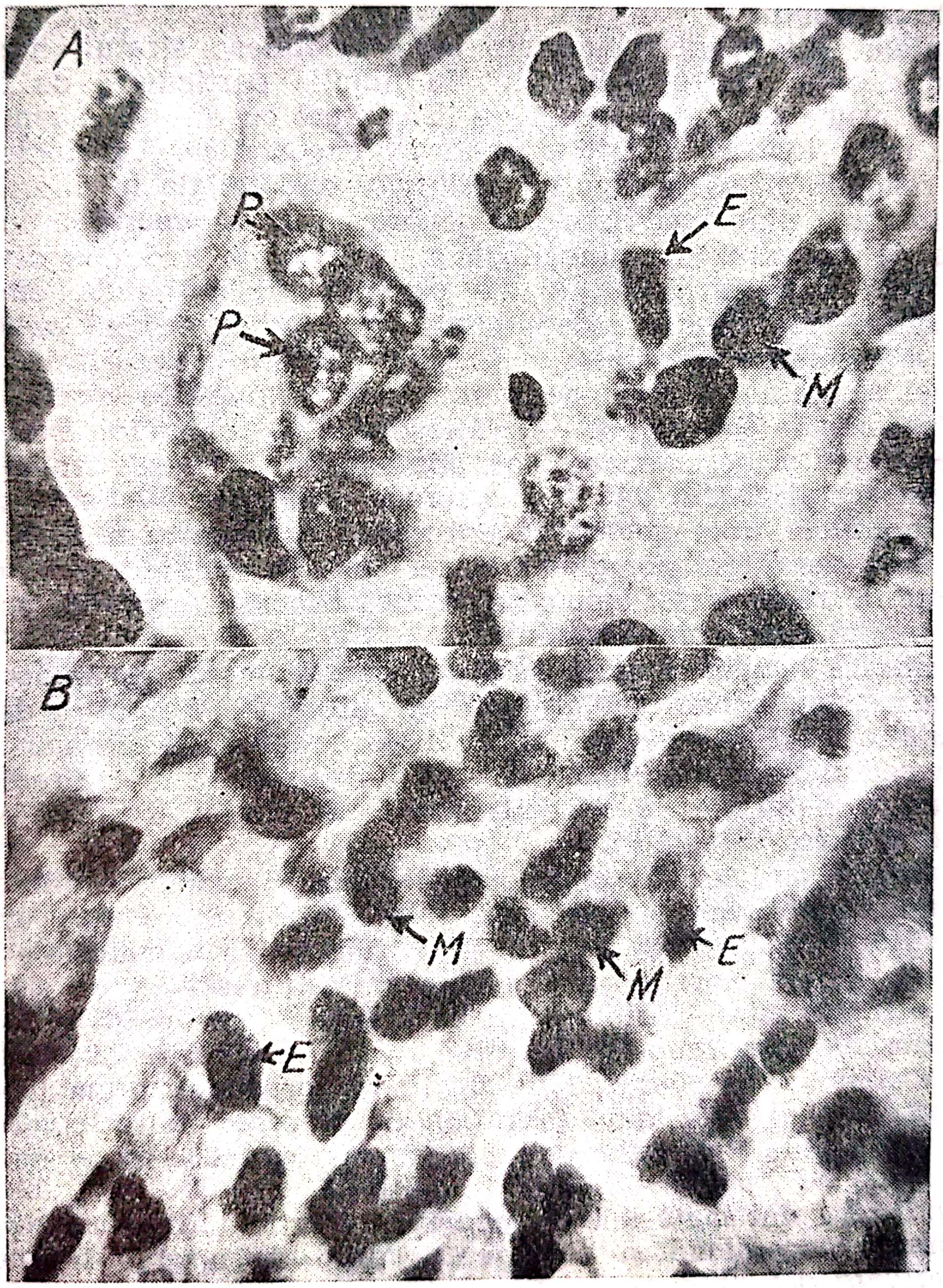


Fig. 10. — Tumefierea celulelor endoteliale (*E*), a celulelor podocitare (*P*) și mezangiale (*M*), cu obliterarea porilor (col. HE×imersie).

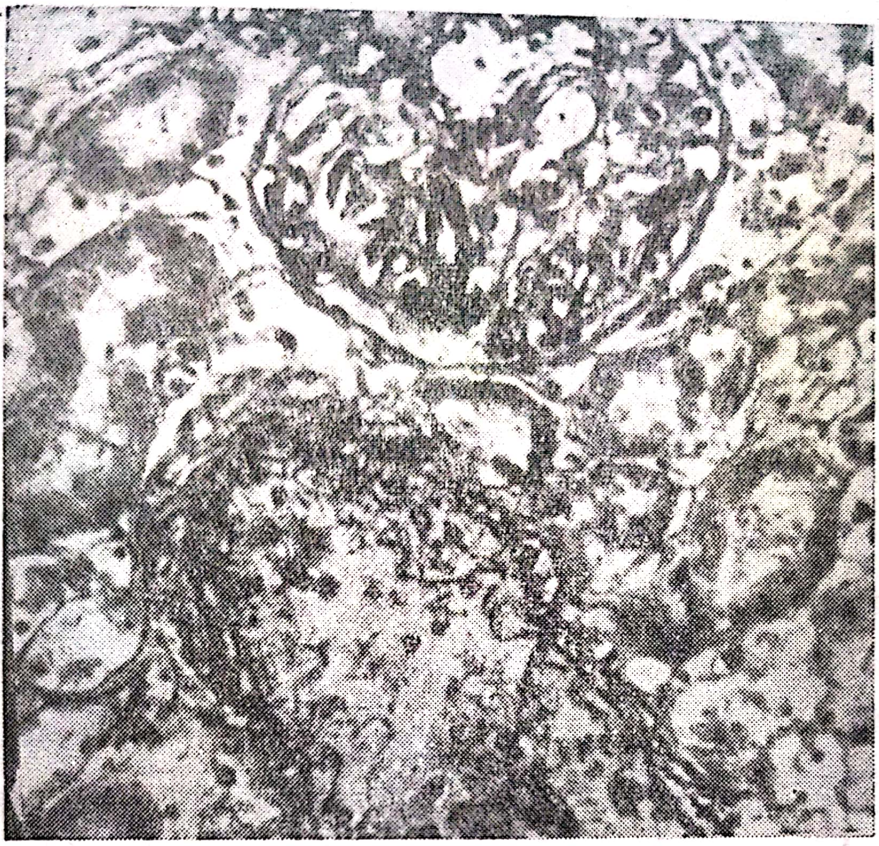


Fig. 11. — Trombi de fibrină în lumenul capilarelor glomerulare (col. Weighert×200).

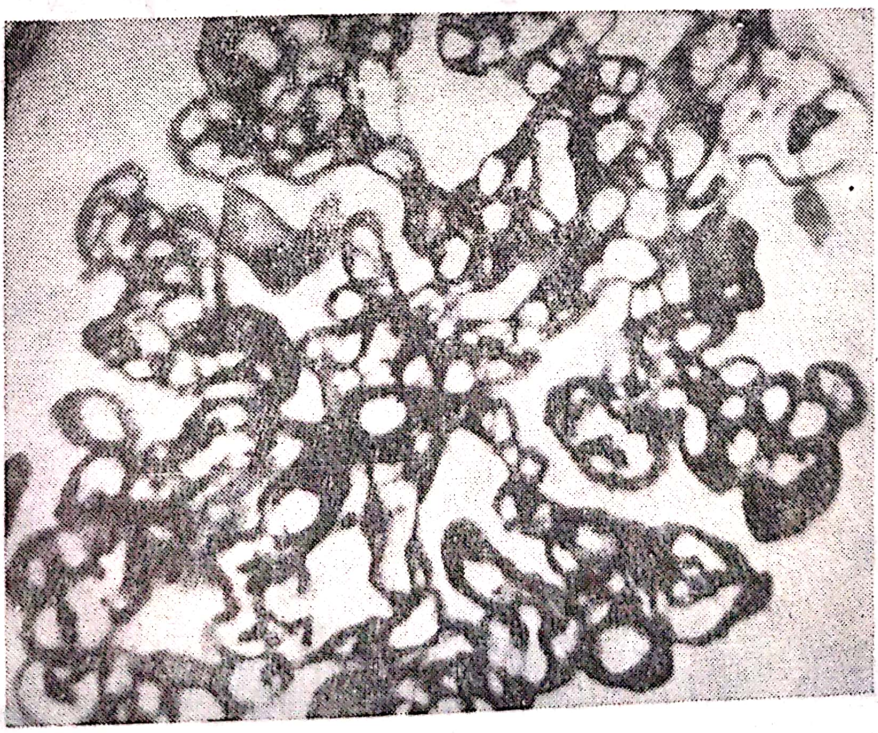


Fig. 12. — Îngroșarea uniformă a membranei bazale capilare (col. impregnare — metenamină×600).

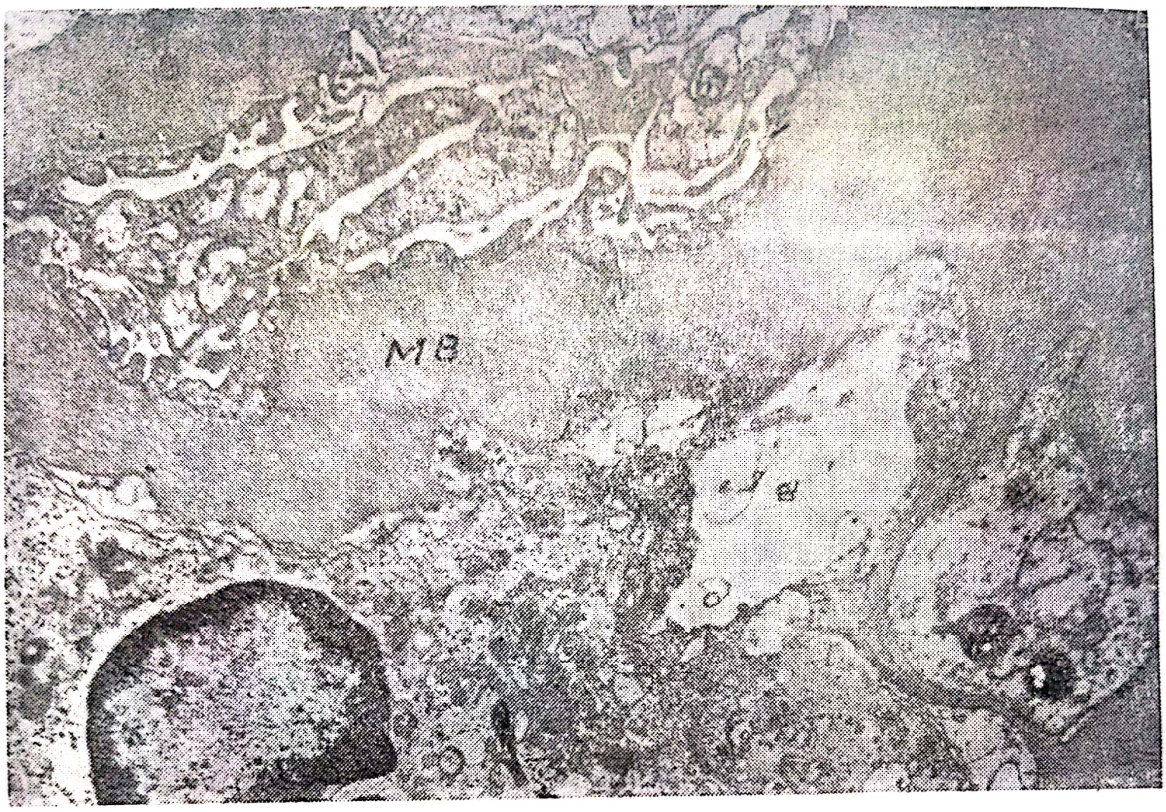


Fig. 13. — Îngroșarea neuniformă și neregulată a membranei bazale (*MB*) capilare (microscopie electronică; ×23 550).

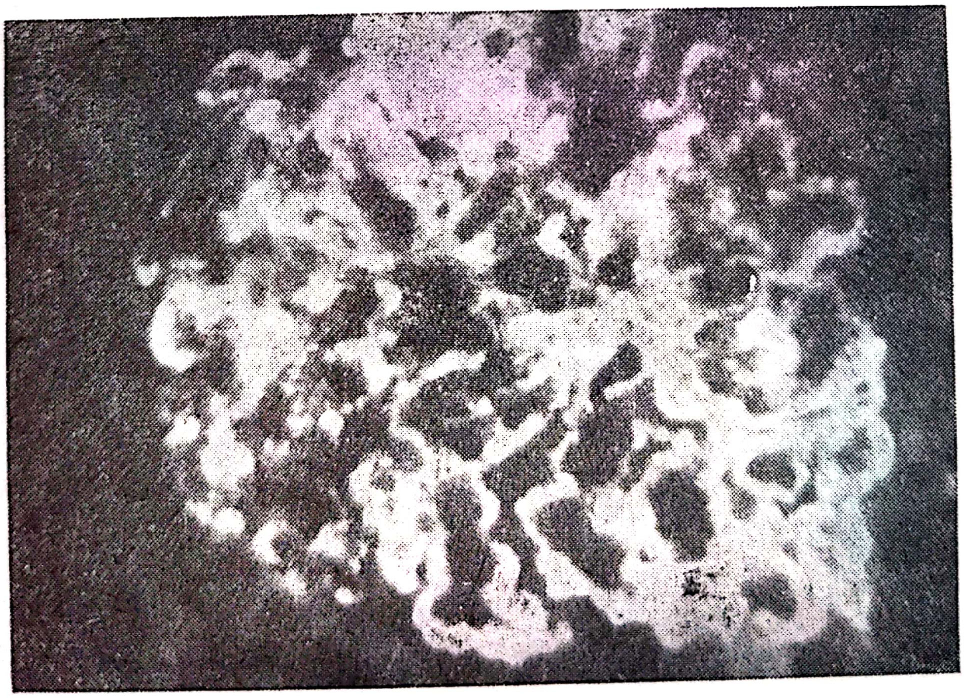


Fig. 14. — Depozite granulare de IgG, β_1 C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare.

obicei precedată de o perioadă de proteinurie (efectul unei hiperpermeabilizări capilare), s-ar putea presupune că o serie de complexe macromoleculare circulante pot trece de *lamina densa*, acumulîndu-se pe versantul extern al membranei bazale în spaţiul subpodocitar.

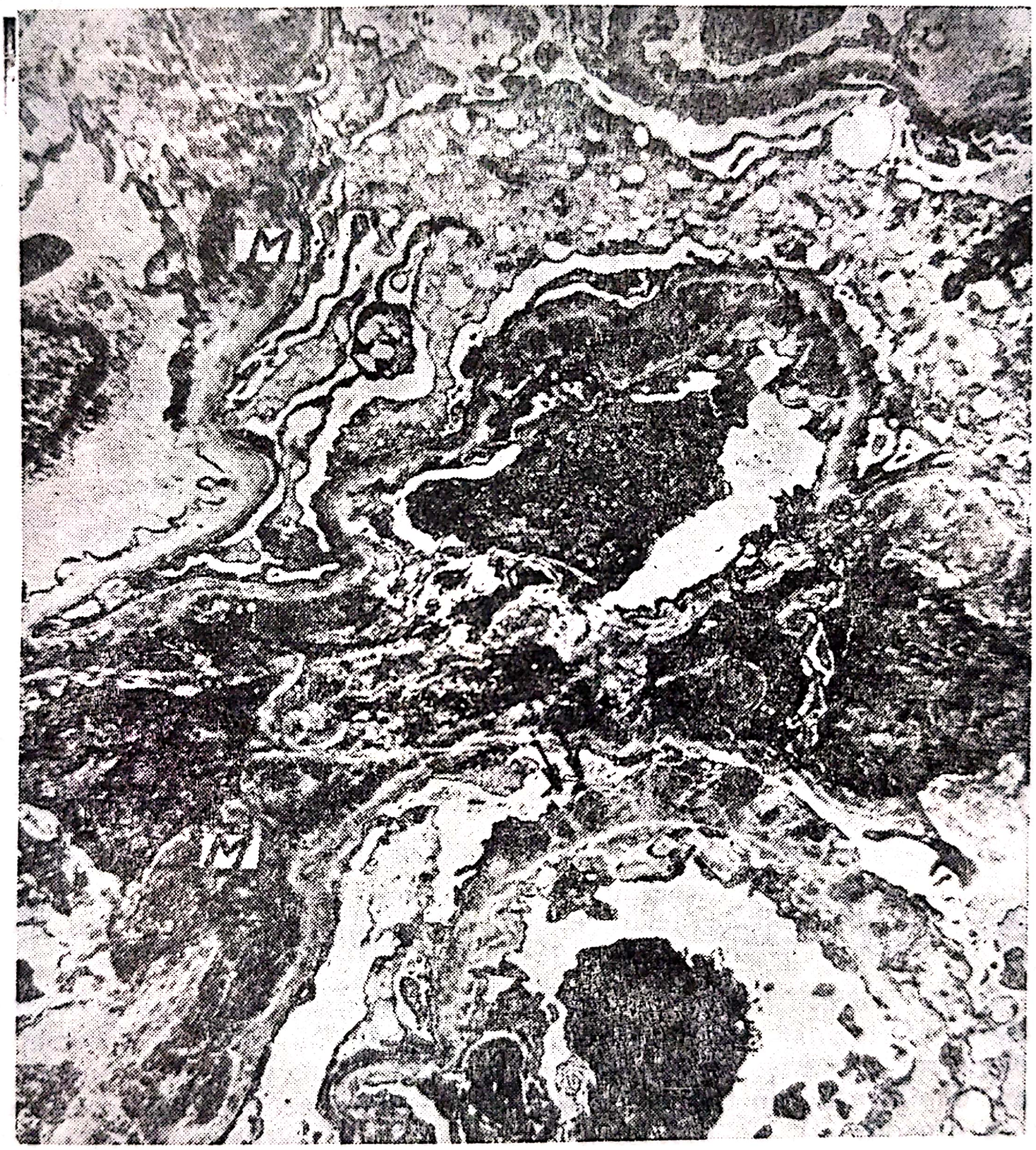


Fig. 15. — Depozite în poziţie subendotelială (↗), subepitelială (↗↗) şi în mezangiu (*M*) (microscopie electronică); ×5 400) (Becker).

După diferitele poziţii în care se găsesc faţă de membrana bazală, se descriu depozite subendoteliale (endomembranoase), depozite subepiteliale (extramembranoase), depozite intrabazale (intramembranoase), depozite mezangiale (fig. 15). În raport cu volumul şi întinderea lor, determină diferite grade de îngroşare difuză sau segmentară a membra-

nei bazale, antrenînd blocarea funcţională a diferitelor structuri glomerulare.

Depozitele subendoteliale se găsesc iniţial între endoteliu şi membrana bazală, sub diferite aspecte: smocuri cu o densitate scăzută (glomerulonefrite); compacte electronodense şi adesea abundente (nefropatia lupică); granulare (glomerulonefritele prin imunocomplexe); fibri-



Fig. 16. — Glomerulonefrită acută: depozite dense, protuberanţiale, în poziţie subepitelială (*D*); polimorfonucleare (*Pm*), podocite (*P*); spaţiul urinar (*SU*); lumen capilar (*LC*) (microscopie electronică; ×4 900) (Becker).

lare de tip amiloid şi fibrină; granulare şi fibrilare (toxemie gravidică). Unele depozite infiltrează membrana bazală şi apar în poziţie subepitelială (nefropatia amiloidă, nefropatia lupică), altele se extind înspre lumenul capilarului, cu formarea de trombi subendoteliali (leziunea exsudativă din diabet). Depozitele asociate endo- şi extramembranoase pot produce îngroşări considerabile ale peretelui capilar, realizînd imaginea de *„vireloop"*, frecvent întîlnită în nefropatia lupică.

Depozitele subepiteliale sînt mai puţin frecvente decît depozitele subendoteliale, avînd un caracter difuz, focal sau protuberanţial, incluzînd în cele mai multe cazuri imunoglobuline (IgG, β_1C-globulină). În microscopia optică sînt greu de deosebit de alte componente structurale ale peretelui capilar. Depozitele protuberanţiale *(humps)* constituie un aspect caracteristic al glomerulonefritei acute poststreptococice. În microscopia electronică apar ca depozite „în măciucă",

neargirofile, acoperite de citoplasma celulelor podocitare. Sînt bogate în IcG și β_1C-globulină. Depozitele difuze sînt electronodense, neargirofile, fiind separate prin intervale relativ regulate de expansiunile argirofile ale *laminei densa* și creînd un aspect striat caracteristic („în roată dințată"), vizibil uneori în microscopia optică pe impregnarea argentică (fig. 17 și 18). Acest aspect se întîlnește, mai ales, în glomerulopatiile membranoase primitive (idiopatice). Cu timpul, depozitele extramembranoase se estompează, prin înglobarea lor în grosimea membranei bazale.

Depozitele intrabazale pot fi primitive sau secundare, prin extinderea și înglobarea depozitelor endo- și extramembranoase. În microscopia electronică se pot recunoaște cu ușurință, dacă densitatea lor diferă de cea a membranei bazale propriu-zise.

Depozitele mezangiale se produc în anumite circumstanțe prin acumularea unor substanțe care au o afinitate deosebită pentru matricea mezangială (de exemplu, amiloid, glicoproteine, fibrinoid, hialin, imunoglobuline) și care cresc progresiv în volum, infiltrînd matricea mezangială. În microscopia electronică sînt ușor de reperat cînd densitatea lor este mai mare decît cea a matricei mezangiale și a membranei bazale. Acumularea progresivă a depozitelor în țesutul mezangial poate duce la o îngroșare considerabilă a acestui spațiu (amiloidoză, diabet, glomerulită lobulară) (fig. 19).

Evoluția depozitelor diferă după localizare, după gradul de persistență a factorilor de depozitare și tipul leziunilor asociate. Depozitele protuberanțiale din glomerulonefrita acută post streptococică și depozitele endomembranoase din toxemia gravidică prezintă o mare tendință la rezoluție și vindecare. Depozitele subepiteliale și mezangiale au o rezoluție lent-progresivă și prezintă riscul unei organizări fibrohialine.

Țesutul mezangial, alcătuit din matrice și celule mezangiale, constituie principala structură de suport a capilarelor și totodată este sediul a numeroase reacții, atît în condiții fiziologice, cît și patologice. Țesutul mezangial este componenta glomerulară cea mai solicitată, îndeplinind numeroase funcții: fagocitoză, sinteză, secreție, recunoaștere a imunocomplexelor etc. Aproape toate condițiile patologice care afectează glomerulul determină modificări ale acestei structuri.

Reacțiile inflamatorii se dezvoltă predominant la nivelul țesutului mezangial. Proliferarea celulelor mezangiale constituie componenta principală în realizarea aspectului de hipercelularitate glomerulară din cursul glomerulonefritelor acute și cronice, difuze și focale (fig. 20). Reacțiile exsudative care precedă de obicei modificările proliferative, apar cu precădere la nivelul mezangiului și se caracterizează prin: infiltrat de neutrofile, eozinofile, monocite, edem cu lărgirea spațiului mezangial. Celulele mezangiale proliferate și hipertrofiate pot determina aspecte de îngroșare și de dedublare a peretelui capilar, prin extinderea citoplasmei între celulele endoteliale fenestrate și membrana bazală (fig. 21). În numeroase forme de nefropatii glomerulare matricea mezangială este sporită sau este sediul unor materiale de depozit sau de tranzit (fibrină, glico- și mucoproteine, amiloid, imuno-

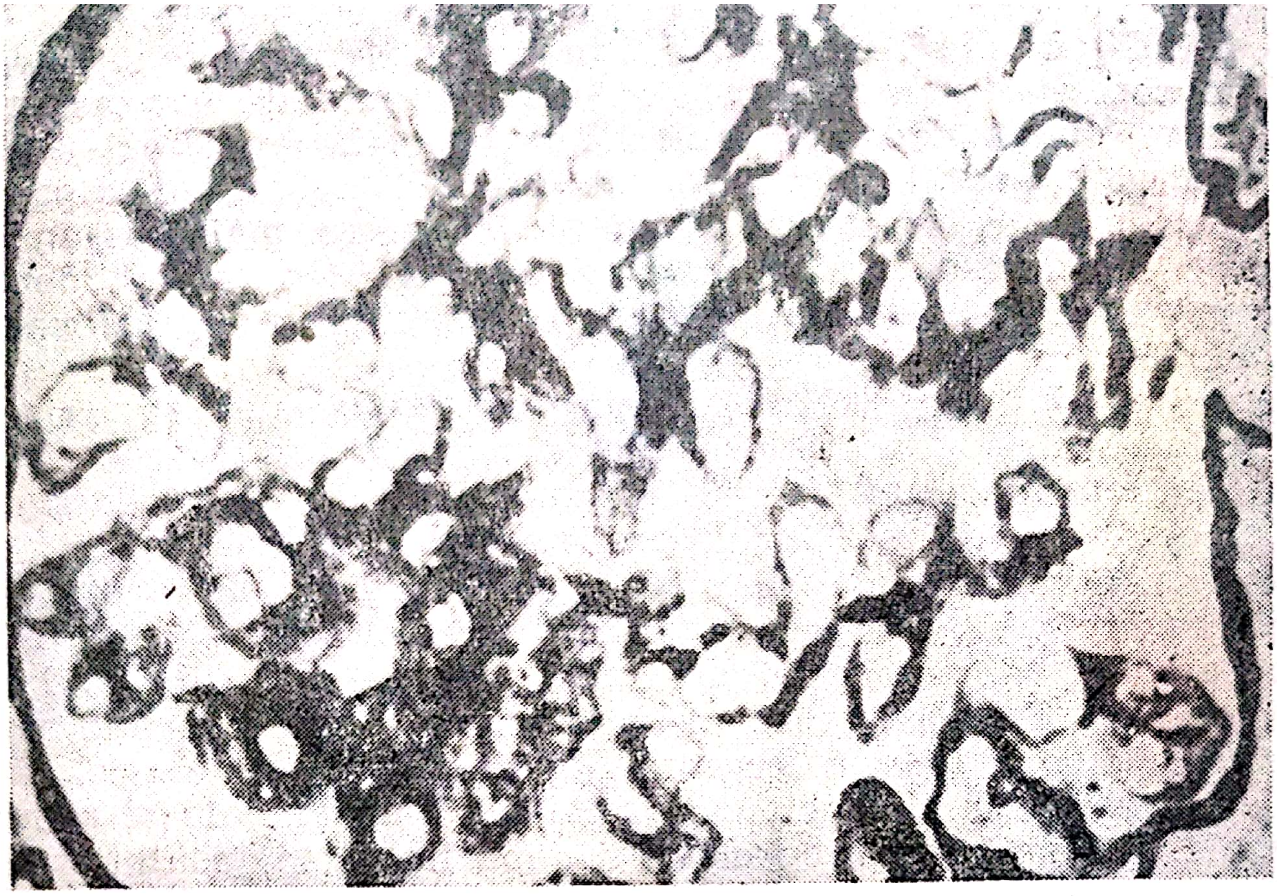


Fig. 17. — Depozite extramembranoase cu aspect striat „în roată dințată" (impregnare argentică — metenamină×imersie).

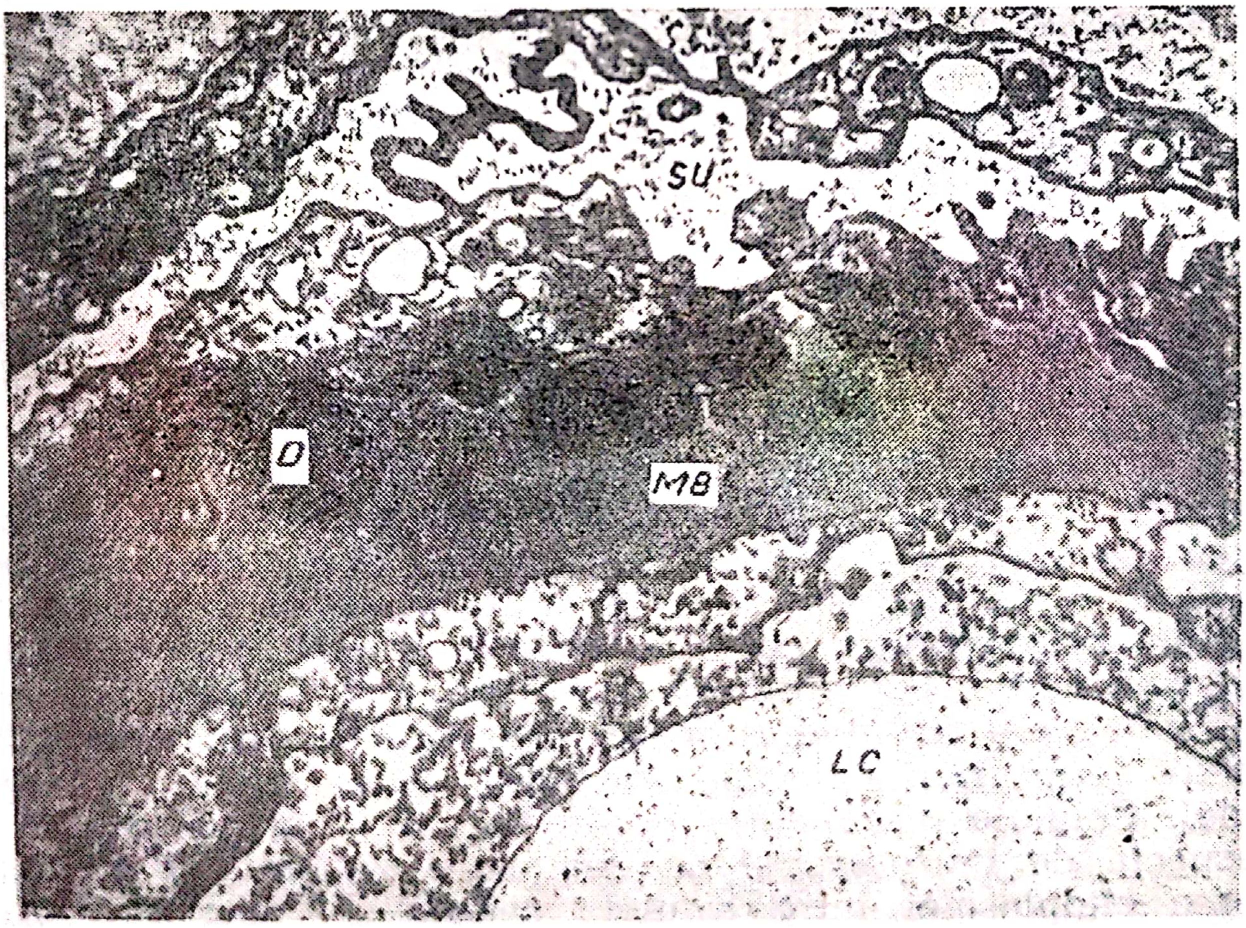


Fig. 18. — Depozite dense (*D*) pe versantul extern al membranei bazale (*MB*), separate de expansiunile *laminei densa* (*SU* — spațiul urinar; *LC* — lumen capilar) (microscopie electronică: ×11 900) (Becker).

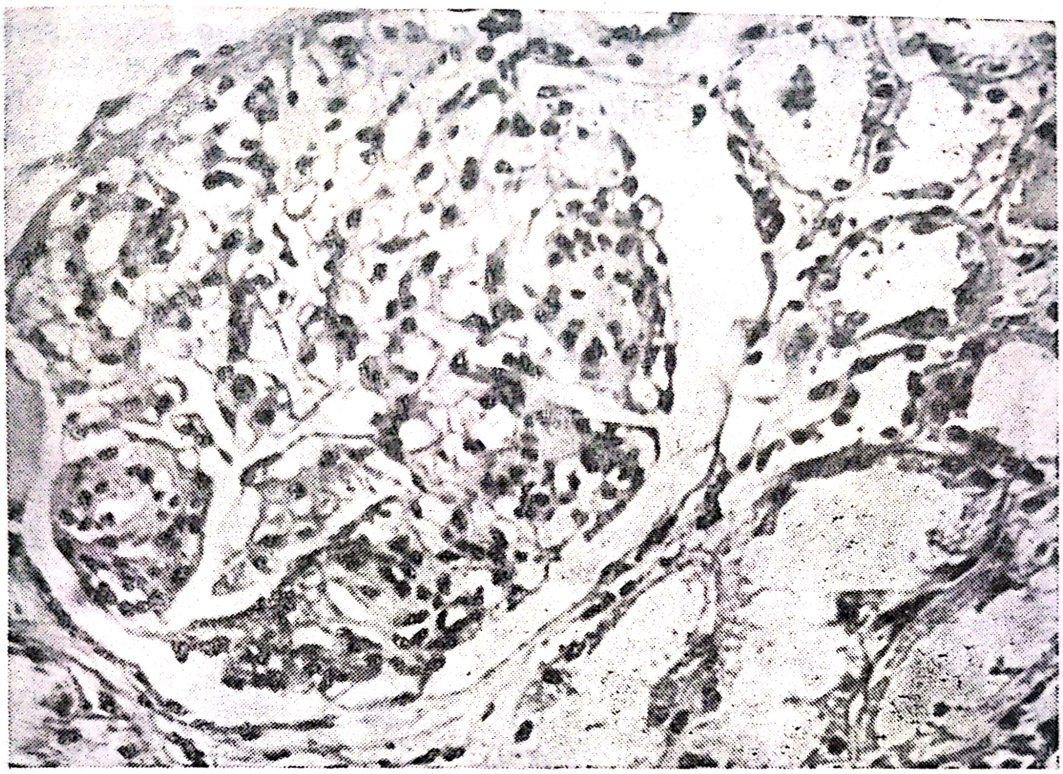


Fig. 19. — Glonerulită lobulară cu îngroșarea hialină a spațiului mezangial în regiunea centrolobulară (col. HE×400).

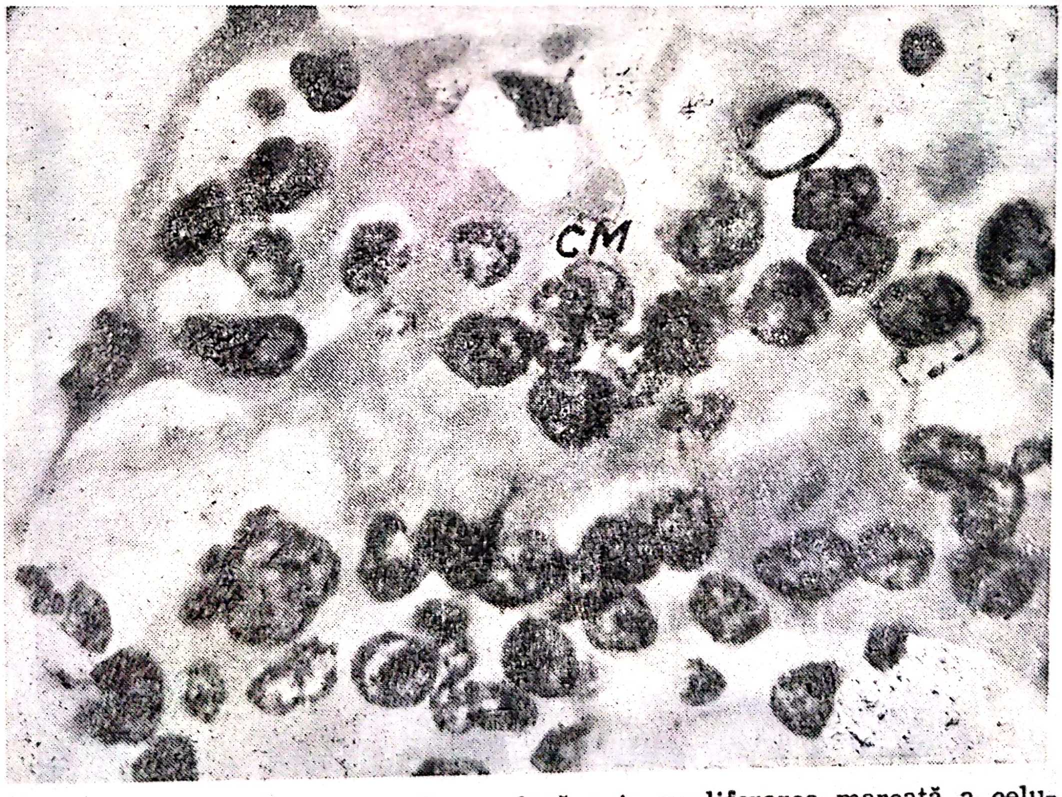


Fig. 20 — Hipercelularitate glomerulară prin proliferarea marcată a celulelor mezangiale (*CM*) în porțiunea centrolobulară (col. HE×imersie).

globuline şi altele). Ori de cîte ori capacitatea de fagocitoză şi drenaj a celulelor mezangiale faţă de unele substanţe nocive este depăşită, se produce încărcarea spaţiului mezangial cu aceste substanţe. Imunocomplexele circulante cu localizare mezangială, observate chiar mai înainte de orice manifestare lezională, pot paraliza la rîndul lor capacitatea de fagocitoză a celulelor mezangiale. Modificările reacţional-proliferative de natură inflamatorie sau degenerativă pot să per-



Fig. 21. — Extinderea citoplasmei celulelor mezangiale în spaţiul subendotelial (*CCM*) (microscopie electronică; ×22 885).

siste o lungă perioadă de timp și, în cazul unei evoluții favorabile, scad progresiv în intensitate, pînă la completa lor vindecare. Cazurile cu o evoluție nefavorabilă și cu o rezoluție incompletă sau întîrziată a leziunilor, pot să constituie punctul de plecare al unor procese de organizare sau de cronicizare, care se manifestă anatomic prin lărgirea spa-

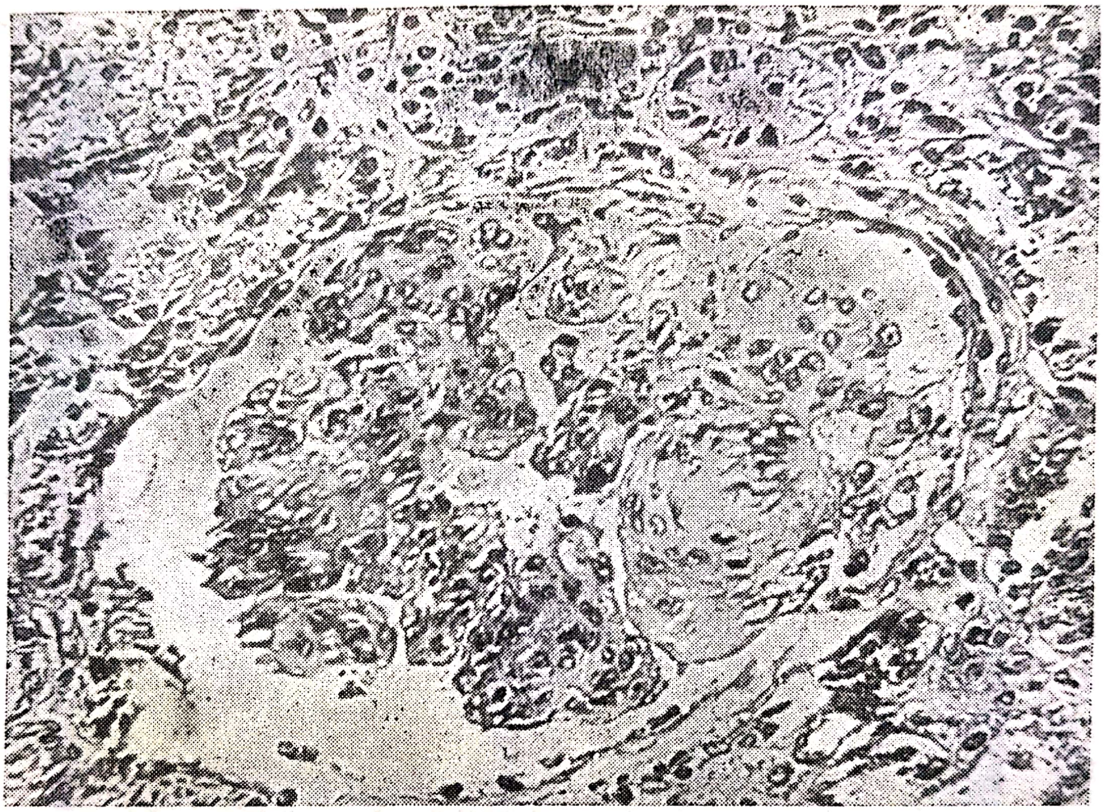


Fig. 22. — Glomerul cu noduli hialini în porțiunea centrolobulară, cu îngroșarea spațiului mezangial și a pereților capilari (glomeruloscleroză diabetică) (col. HE×400).

țiului mezangial, cu accentuarea desenului lobular: formarea de noduli hialini în porțiunea centrolobulară (glomerulită lobulară hialino-acelulară) sau în grosimea lobulilor (glomeruloscleroza diabetică) (fig. 22). Extinderea procesului de organizare poate să ducă la formarea sclerozelor difuze glomerulare, caracteristice glomerulanefritei cronice în stadiu avansat.

Celulele podocitare dețin multiple funcții, constituind împreună cu aparatul juxtaglomerular un adevărat „monitor" al reglării debitului de sînge intraglomerular, al filtrării și reabsorbției nefinisate. Celulele podocitare răspund la acțiunea diferiților stimuli patogeni prin tumefiere și proliferare. Hipertrofia de iritație a celulelor podocitare se însoțește de o dezvoltare a reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi, de o creștere a numărului de ribozomi și a veziculelor intracitoplasmatice, cu frecvente aspecte de fagocitoză (lipide, proteine, picături hialine) (fig. 23). Aceste modificări ale organitelor citoplasmatice sugerează o

intensă activitate metabolică a celulelor podocitare. Cea mai comună modificare ultrastructurală a podocitelor este fuziunea proceselor podocitare, limitată sau extinsă (fig. 24). Coalescența proceselor podocitare duce la formarea unei lame citoplasmatice continue în vecinătatea imediată a membranei bazale, cu densitate apropiată de cea a proceselor podocitare. Procesul de fuziune se întîlnește cel mai frecvent în



Fig. 23. — Hipertrofia celulelor podocitare, cu creșterea veziculelor intracitoplasmatice (*V*) și picături hialine (*H*) (microscopie electronică; ×11 270).

proteinuriile severe de diferite cauze, în glomerulopatia cu glomeruli optic normali sau cu leziuni minime *(minimal change)*, cum este nefroza lipoidică pură, în glomerulopatiile membranoase și proliferativ-membranoase. Fuziunea celulelor podocitare pare să fie indusă și accentuată de filtrarea proteinelor, cu toate că în unele cazuri leziunea poate să preceadă proteinuria sau poate fi prezentă în afara oricărei protei-



Fig. 24. — Fuziunea proceselor podocitare (P_p) (microscopie electronică; ×22 885).

nurii. Glomerulopatia cu „minimal change" poate să rămînă staționară o lungă perioadă de timp, făcînd trecerea către o nefropatie glomerulară cronică focală și segmentară sau către o nefropatie glomerulară cronică difuză. În unele cazuri se menționează rezoluția leziunii, spontan sau după corticoterapie.

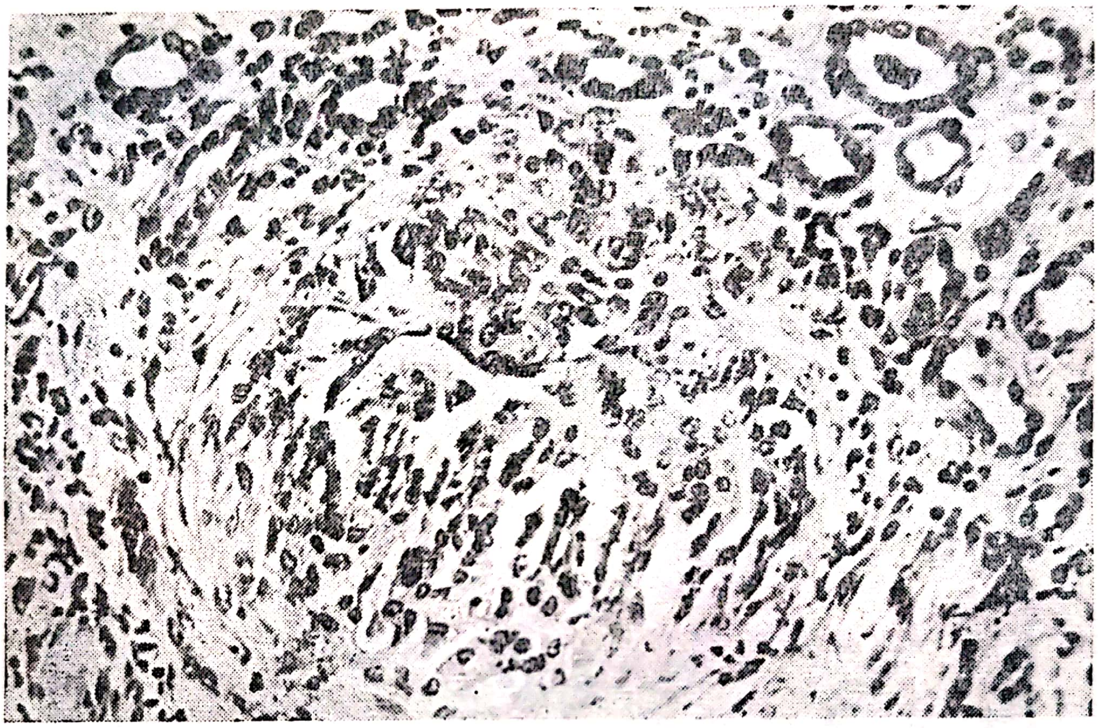


Fig. 25. — Glomeruli cu semilune epiteliale dispuse în straturi concentrice, cu blocarea spațiului de filtrare (col. HE×600).

Celulele epiteliale ale capsulei glomerulare pot fi sediul unei hiperplazii reactive, limitată sau extinsă la un mare număr de glomeruli. Celulele epiteliale proliferate iau aspectul unor „semilune" dispuse în straturi paralele, care blochează în parte sau în totalitate spațiul de filtrare (fig. 25). Glomerulita extracapilară cu „semilune epiteliale" și cu afectarea unui mare număr de glomeruli constituie un aspect caracteristic pentru glomerulonefrita rapid progresivă. În anumite condiții (glomerulonefrită acută, insuficiență renală acută de diverse cauze), celulele epiteliale iau un aspect cilindro-cubic, cu un aranjament pseudocilindric, amintind aspectul celulelor epiteliale ale tubului proximal (tubulizarea foiței parietale).

Deși cele mai multe dintre modificările structurilor glomerulare amintite nu au un caracter de specificitate, ele pot să constituie, prin intensitatea și sumarea lor, criterii de clasificare și de diagnostic al bolilor glomerulare.

Structurile sistemului tubular sînt frecvent interesate în bolile renale, fie primitiv — prin acțiunea unor noxe sau condiții care acționează direct sau predominant asupra tubilor —, fie secundar — prin efectele unor nefropatii glomerulare și vasculo-interstițiale. Alterările

structurilor tubulare sînt în general nespecifice, localizate la unele segmente sau dispersate de-a lungul întregului nefron. Modificările structurale cele mai comune în microscopia optică şi microscopia electronică sînt: distrofia vacuolară (fig. 26), incluziile citoplasmatice, necroza şi regenerarea (fig. 27), distrofiile regresive. Distrofia vacuolară

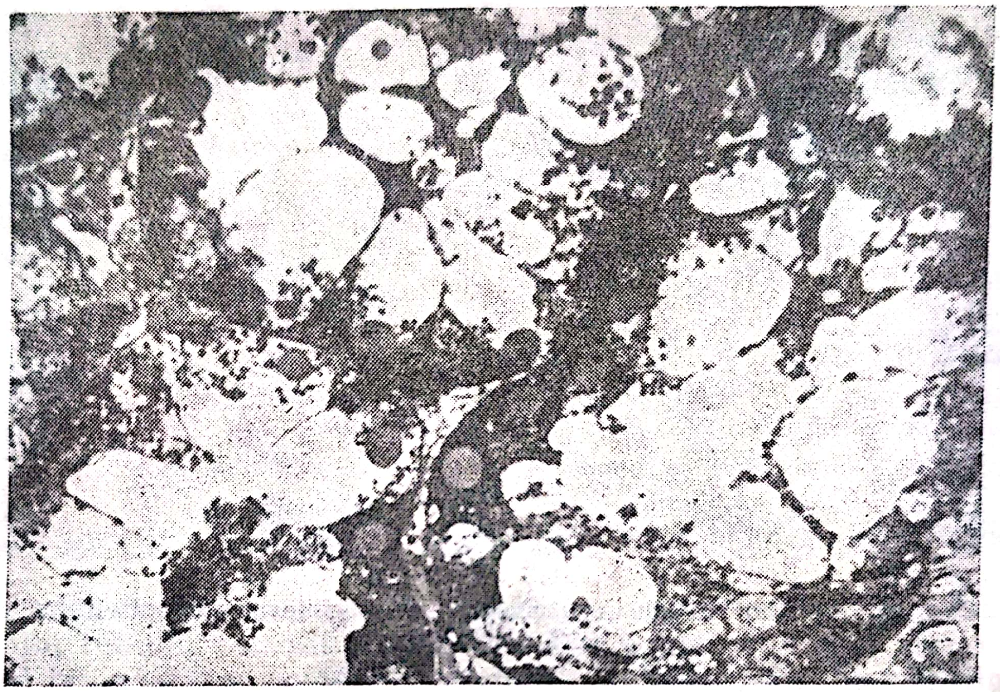


Fig. 26. — Distrofie vacuolară a epiteliului tubular (col. HE×imersie).

este o distrofie prin hiperhidratare mai frecvent întîlnită în tubul proximal. Se descriu mai multe tipuri de vacuole, după originea şi localizarea intracelulară: vacuole prin hiperhidratarea şi tumefierea mitocondriilor, prin hiperhidratarea şi dilatarea reticulului endoplasmatic, vacuole prin pinocitoză şi vacuole prin dilatarea compartimentelor subcelulare şi intercelulare. Nefroza osmotică constituie un exemplu de vacuolizare intracelulară cu această localizare. Vacuolele apar iniţial în spaţiul dintre nucleu şi marginea „în perie", extinzîndu-se ulterior către polul bazal. Unele vacuole se formează prin fuziunea veziculelor de pinocitoză care apar după administrarea de sucroză, manitol, dextran.Vacuolizarea extracelulară din hipokaliemia prelungită este urmarea dilatării compartimentelor spaţiului bazal. Vacuolizarea din nefropatia hipokaliemică este localizată la nivelul tubilor proximal, distal şi colector şi se caracterizează prin vacuole mari, optic goale, la nivelul cărora reacţiile histochimice pentru glicogen şi lipide sînt negative. Mecanismul vacuolizării nu se cunoaşte. Sînt implicate tulburări în transportul sodiului între celulele tubulare şi capilarele peritubulare. Incluziile citoplasmatice (descrise ca vacuole litice, citozomi, fagozomi) apar ca agregate de materiale intracelulare, în mitocondrii, citoplasmă

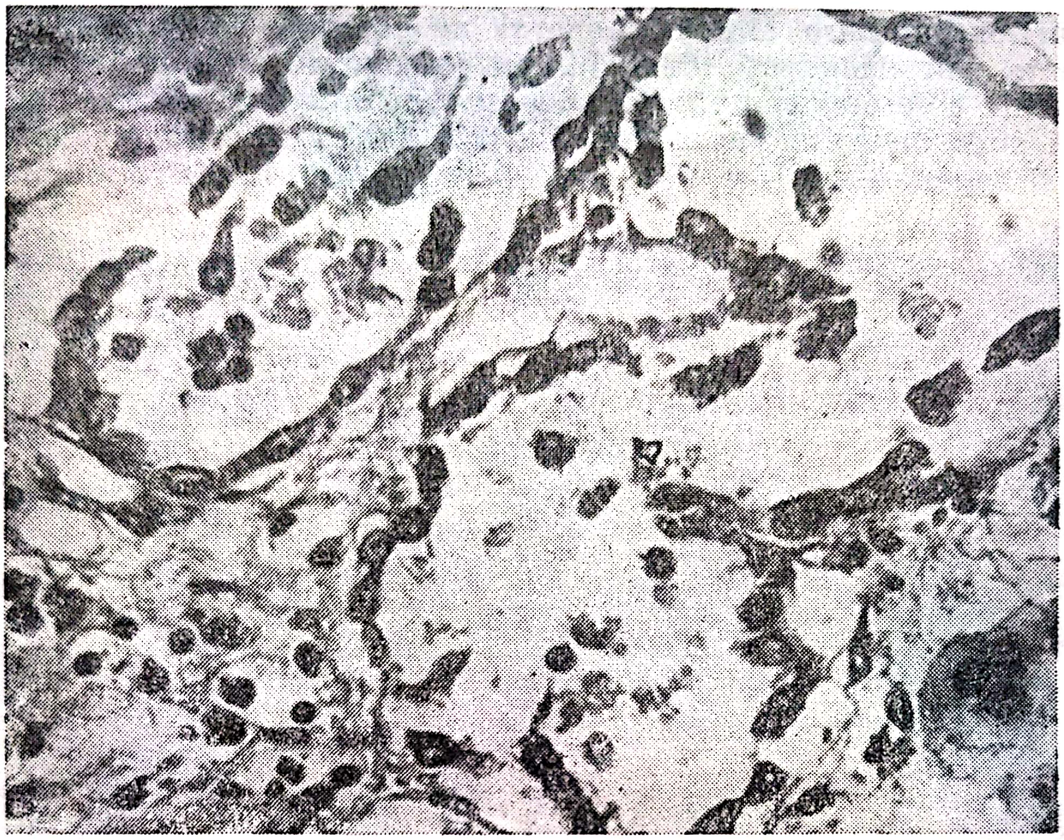


Fig. 27. — Tubi dilatați, cu aspecte de regenerare a epiteliului (col. HE×400).

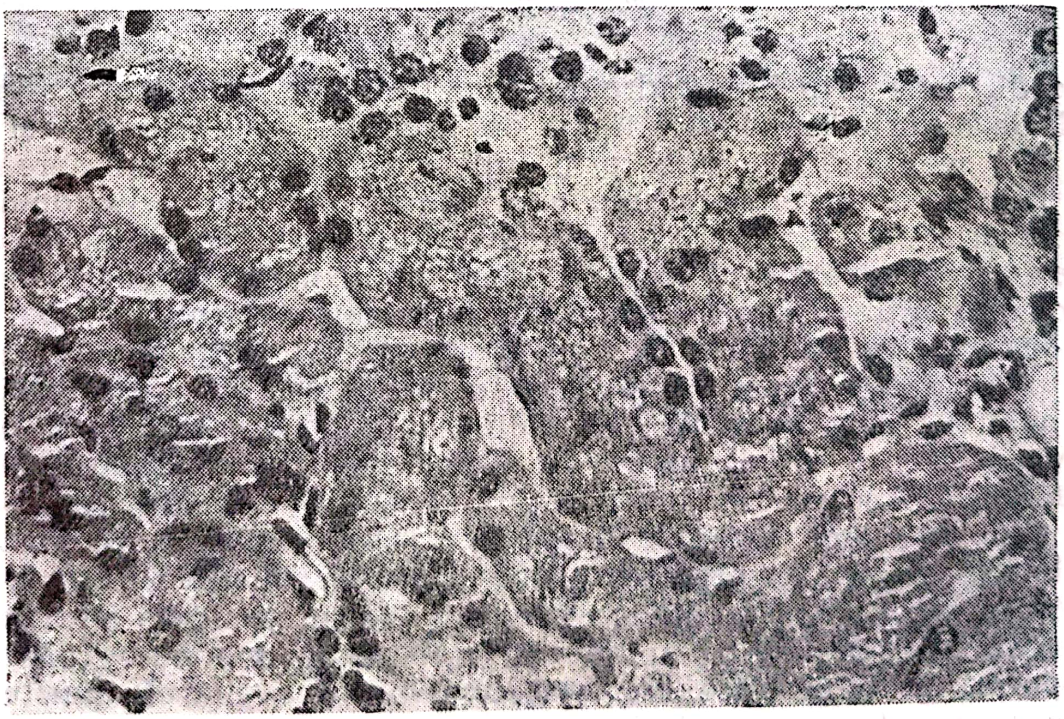


Fig. 28. — Necroză de coagulare a epiteliului tubular (col. HE×400).

sau în compartimentele spaţiului bazal. Originea şi natura lor sînt diferite, provenind din lumenul tubular sau din circulaţia sanguină. Pot să apară după administrarea de hemoglobină, feritină sau pot fi de natură proteică, lipidică (sindromul nefrotic), glicoproteică. Leziunile degenerativ-necrotice sînt precedate sau asociate frecvent cu distrofia cu picături hialine, distrofia granulară şi granulo-vacuolară, infiltrarea glicogenică şi lipidică. Necroza de coagulare a epiteliului tubular (fig. 28) se dezvoltă în unele condiţii patologice de natură ischemică sau nefrotoxică. Leziunile de tubulonecroză se întîlnesc mai frecvent în tubii proximal şi distal, fiind comune nefropatiilor tubulare prin nefrotoxine (substanţe chimice, droguri medicamentoase, substanţe biologice active). Tubulonecroza de origine ischemică (stările de şoc, sindromul de strivire) se însoţeşte frecvent şi de ruptura circumscrisă a membranei bazale tubulare *(tubulorrhexis)*. Leziunile degenerativ-necrotice se vindecă prin regenerarea celulelor epiteliale şi a membranei bazale tubulare, proces care începe simultan cu descuamarea celulelor necrotice. Celulele epiteliale nou-formate sînt la început puţin diferenţiate, de formă endoteliformă, sărace în organite celulare (conţin cîţiva ribozomi, mitocondrii mari). Membrana intercelulară, aparatul Golgi şi microvilii se recunosc după 2—3 zile. Regenerarea este completă după 3—4 săptămîni sau chiar mai mult. Procesul de regenerare este accelerat sau încetinit în raport cu gradul de alterare a membranei bazale tubulare. În evoluţia lor, leziunile tubulare, primitive sau secundare, pot determina importante dezorganizări structurale ireversibile ale sistemului tubular (atrofii severe, dilatări pseudochistice, stenoze cicatriceale, îngroşare marcată şi neregulată a membranei bazale (fig. 29) — modificări descrise adesea sub eticheta de nefropatii tubulare cronice.

Interstiţiul renal este un sistem biologic funcţional care stabileşte numeroase relaţii internefronale şi vasculo-nefronale, avînd o mare capacitate reacţională faţă de acţiunea directă sau indirectă a unor noxe patogene sau faţă de stimulii de inducţie reciprocă din cursul unor nefropatii glomerulare şi tubulo-vasculare. Cele mai comune modificări la nivelul ţesutului interstiţial sînt reacţiile inflamatorii cu caracter difuz (fig. 30) sau focal, creşterea cantitativă a ţesutului conjunctiv şi fibrozele cicatriceale. Reacţiile inflamatorii la nivelul interstiţiului apar în cursul celor mai variate condiţii patologice, de natură infecţioasă, toxico-chimică, imunologică, dismetabolică etc.

Efectele imediate ale unei infecţii bacteriene la nivelul interstiţiului renal corespund pielonefritei, care, în funcţie de stadiul infecţiei şi caracterul inflamaţiei, poate fi acută, cronică, recurentă. Leziunile inflamatorii au un caracter focal şi distructiv, fiind urmate de cicatrice fibroase, mai mult sau mai puţin retractile. În pielonefrita cronică apare un spectru larg de modificări histologice, prin afectarea secundară a structurilor glomerulare şi tubulo-vasculare. Leziunile inflamatorii ale interstiţiului renal pot avea drept cauze anumite boli infecţioase, intoleranţa medicamentoasă, agresiuni imunologice, unele boli metabolice, fiind grupate sub denumirea de nefrite interstiţiale; în general au un caracter difuz, iar alterările tisulare sînt minime sau

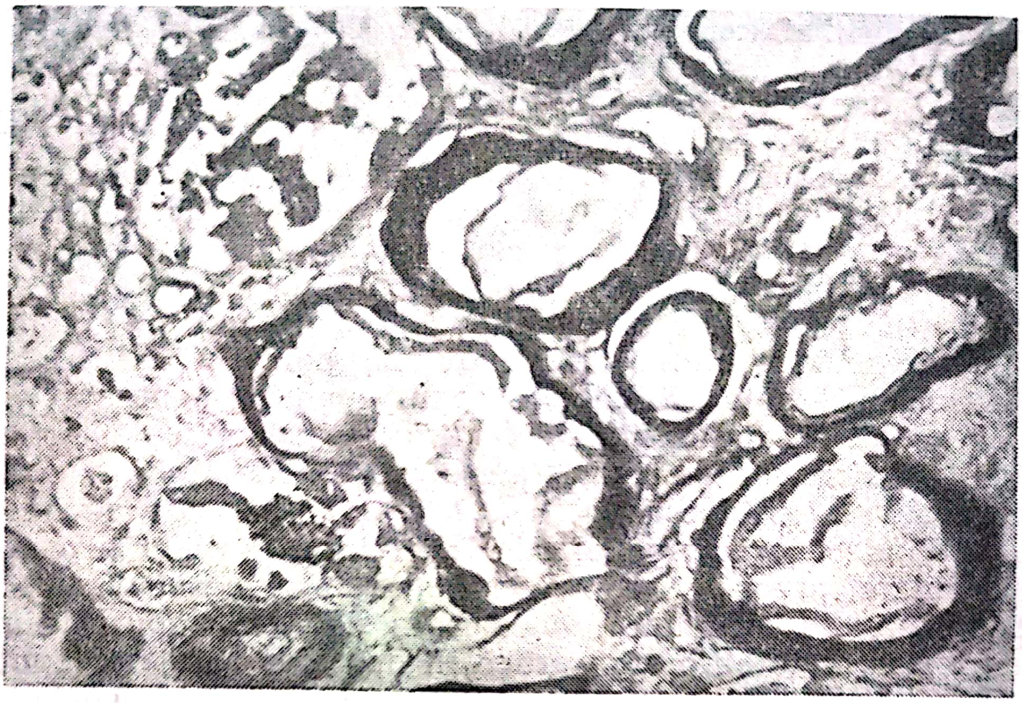


Fig. 29. — Tubi dilataţi, cu îngroşarea marcată a membranei bazale tubulare (col. PAS×400).

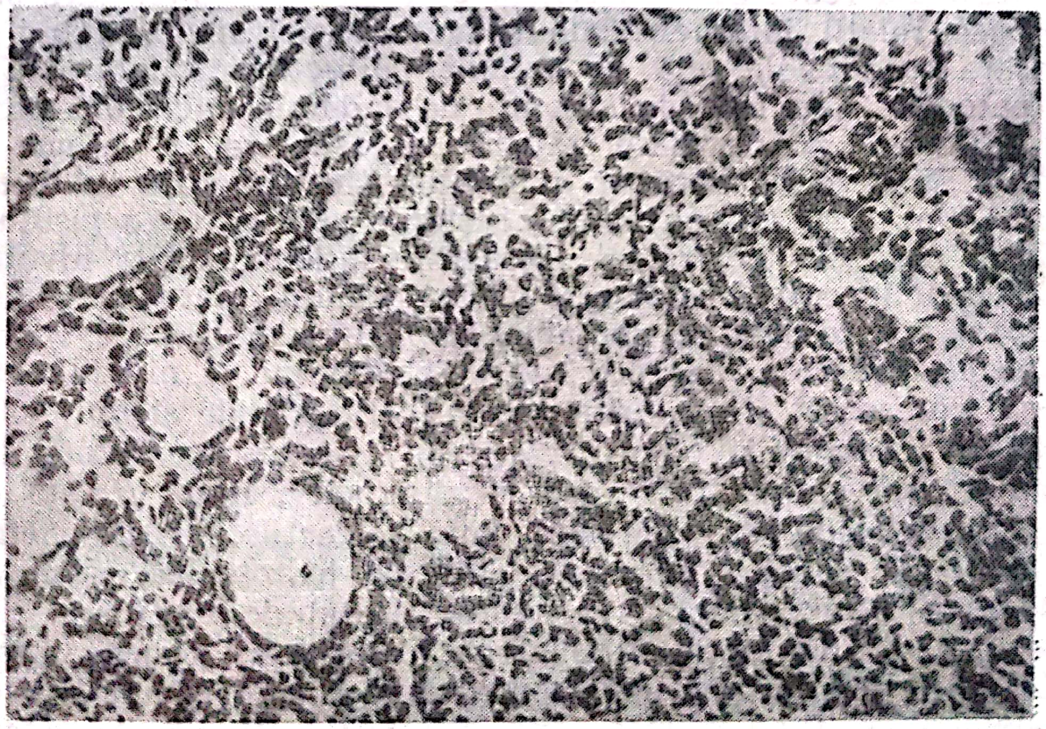


Fig. 30. — Infiltrat inflamator difuz interstiţial (col. HE×200).

absente, spre deosebire de cele generate de pielonefrită. În stadiile cronice, infiltratul inflamator este asociat cu o marcată fibroză interstițială. Remanierile structurale ale stromei din cursul pielonefritelor și al nefritelor interstițiale (infiltrat inflamator, fibroze focale sau difuze, cicatrice fibroase) determină importante modificări la nivelul celorlalte structuri ale parenchimului renal ca: atrofii și dilatări ale tubilor,

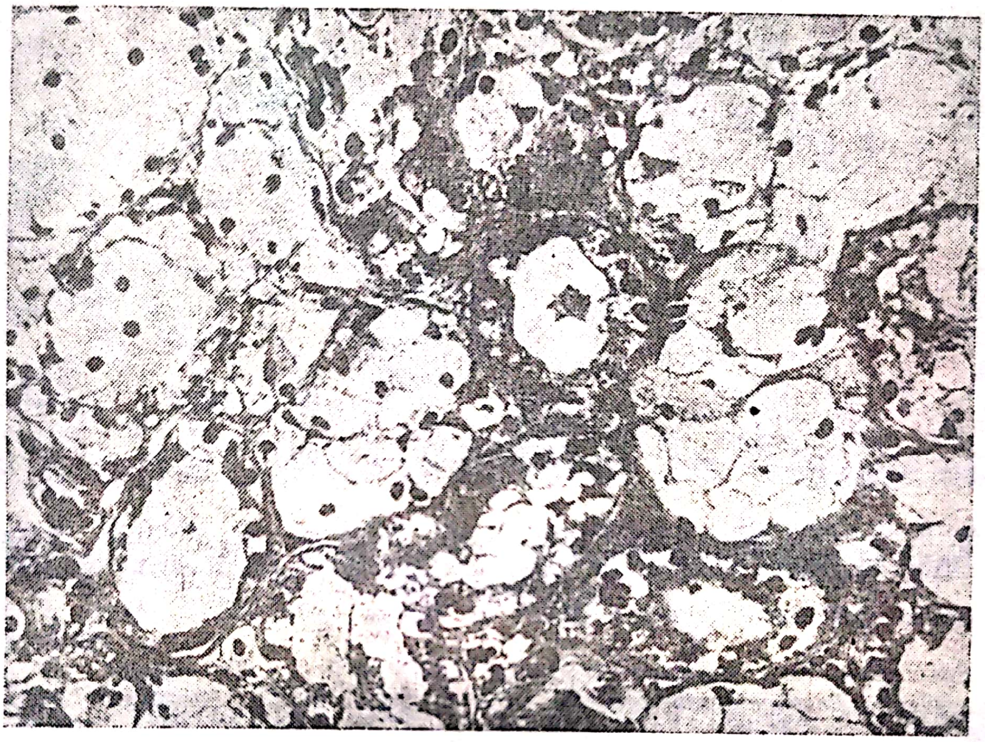


Fig. 31. — Plaje de celule spumoase la nivelul interstițiului (col. HE×400).

fibroze peri- și intraglomerulare (glomerulită invazivă). Reacțiile inflamatorii și fibroconjunctive secundare, ale interstițiului renal din cursul altor nefropatii variază, ca frecvență și intensitate, după tipul nefropatiei primitive. În glomerulonefritele acute și cronice, reacțiile inflamatorii interstițiale sînt în raport direct cu severitatea manifestărilor clinice, infiltratul celular avînd un caracter polimorf și o topografie mai frecvent periglomerulară și peritubulară. În nefropatiile glomerulare cu sindrom nefrotic, un aspect morfologic constant întîlnit îl reprezintă edemul difuz interstițial și, în unele cazuri, plajele de celule spumoase (xantomatoase) (fig. 31). Persistența sau amplificarea inflamației interstițiale supraadăugate, demonstrată prin puncții-biopsii iterate, indică, în majoritatea cazurilor, o evoluție nefavorabilă a nefropatiilor primitive preexistente către insuficiența renală cronică.

Modificările structurale ale sistemului vascular intrarenal pot fi cauza unor nefropatii vasculare primitive (nefroangioscleroza benignă, nefroangioscleroza malignă, nefropatia din periarterita nodoasă, din sclerodermie și altele) sau urmarea unor nefropatii glomerulare și



Fig. 32. — Îngroşări hialine ale vaselor mici intrarenale într-o zonă de fibroză interstiţială şi de inflamaţie cronică (pielonefrită cronică) (col. HE×200).

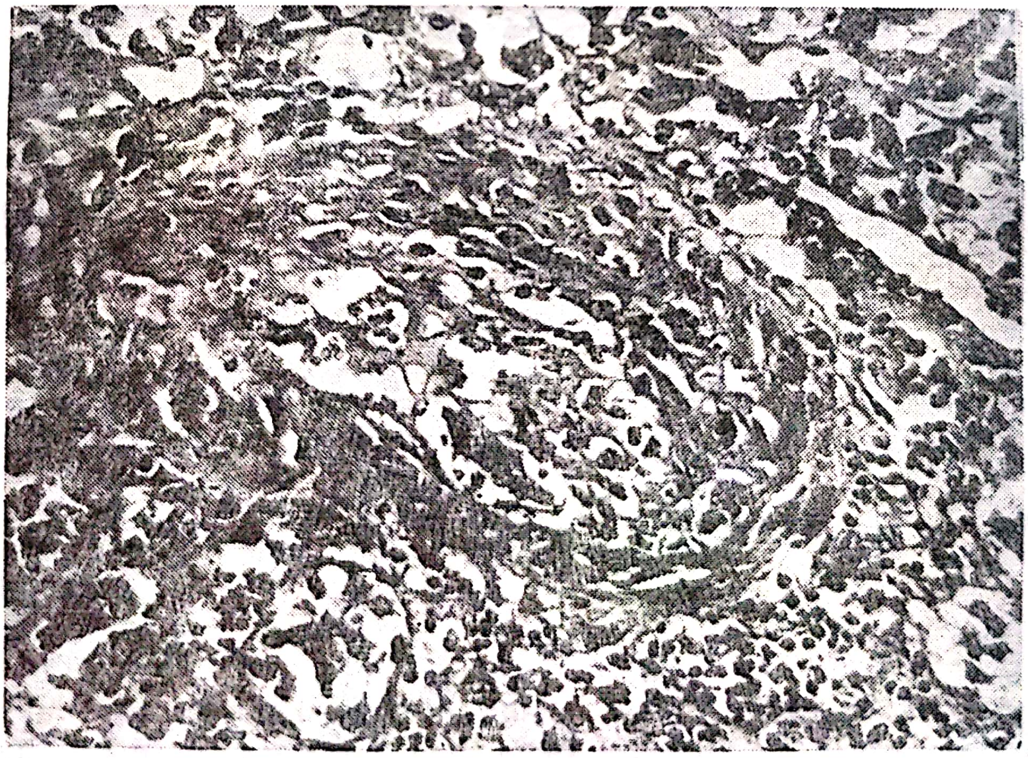


Fig. 33. — Focare de necroză fibrinoidă la nivelul arterelor mici intrarenale (periarterită nodoasă) (col. HE×400).

tubulo-interstiţiale. Principalele modificări structurale ale vaselor intrarenale sîn de tip degenerativ, inflamator şi obstructiv-stenozant. Leziunile de arterio- şi arteriolohialinoză sînt cele mai comune şi se caracterizează prin îngroşarea hialină şi fibroelastoza intimei, cu diferite grade de obstrucţie a lumenului vascular (fig. 32). În nefroangioscleroza malignă şi în unele nefropatii colagenotice (periarterita nodoasă, sclerodermie), un aspect caracteristic îl constituie focarele de necroză fibrinoidă de la nivelul vaselor mici şi al arteriolelor aferente (fig. 33). În cursul unor nefropatii interstiţiale acute sau cronice, inflamaţia vaselor intrarenale este de obicei secundară.

Cunoaşterea modificărilor structurale şi ultrastructurale din evoluţia bolilor renale şi corelarea acestora cu manifestările clinice, funcţionale şi biochimice ne furnizează elemente preţioase în precizarea diagnosticului şi în stabilirea prognosticului. Unele neconcordanţe anatomo-clinice sînt datorate unor parametri clinici şi morfologici, care nu pot fi apreciaţi cu exactitate în toate cazurile.

BIBLIOGRAFIE

Bachmann, F. — Disseminated Intravascular Coagulation Disease a Mouth, 1969, p. 1—44.

Baldwin, D. S., Lowenstein, J., Rothfield, N. F., Galdo, G., McCluskey, R. T. — The Clinical Course of the Proliferative and Membranous Forms of Lupus Nephritis, Ann. intern. Med., 1970, 73, 929.

Becker, E. L. (ed.) — Structural Basis of Renal Disease, Harper & Brothers, New York, 1968.

Brown, C. B., Turner, D. — Combined Immunosupression and Anticoagulation in Rapidly Progressive Glomerulonephritis, Lancet, 1974, 16, 1 136.

Churg, J., Habib, R., White, R. H. R. — Pathology of the Nephritic Syndrome in Children, Lancet, 1970, 1 299.

Dujovne, J., Pollak, V. E., Pirani, C. L., Dillard, M. G. — The Distribution and Character of Glomerular Deposits in Systemic Lupus Erythematosus, Kydney Int., 1972, 2, 33.

Georgescu, L., Tudose, N., Szücs Elena — Morfopatologia mezangiului glomerular, Seria „Citologie", 1966, anul III, 3, 199.

Georgescu, L., Vasiliu Lucia — Diagnosticul histopatologic al glumerulopatiilor acute şi cronice, Morfol. norm. pat. 1971, 1, 2.

Georgescu, L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncţie-biopsie, Conferinţa de morfologie, Timişoara, 1973 (vol. de rezumate).

Georgescu, L. — The Role of Capillary Wall in the Histogenesis of Glomerular Diseases, Rev. Morphol. and Embryol. 1973, 3, 181.

Habib, R., Kleinknecht, C. — The Primary Nephrotic Syndrome of Childhood Classification and Clinicopathologic Study of 406 Cases. In: „Sommers Pathology Annual", vol. VI, Appleton-Century-Crofts, New York, 1971, p. 417.

Hamburger, J., Richet, G. şi colab. — Nephrologie, Flammarion & Co., Paris, 1966.

Heptinstall, R. H. — Pathologie of the Kidney, J & A. Churchill, Londra, 1966.

Jao, W., Pollak, V. E., Norris, S., Lewy, P., Pirani, C. L. — Lipoid Nephrosis. An Approach the Clinicopathologie Analysis and Dismemberment of Idiopathic Nephrotic Syndrome with Minimal Glomerular Change, Medicine (Baltimore), 1973, 52, 445.

Levy, J. E., Salinas-Madrigal, L., Herdson, P. B., Pirani C. L., Metcoff, J. — Clinico-Pathologic Corelations in Acute Poststreptococical Glomerulonephritis, Medicine (Baltimore), 1971, 50, 453.

Mandelanakis, N., Mendoza, N., Pirani, C. L., Pollak, V. E. — Lobular Glomerulonephritis and Membranoproliferative Glomerulonephritis, Medicine (Baltimore), 1971, 50, 319.

Pollak, V. E., Rosen, S., Pirani, C. L., Kark, R. M. — Natural History of Lipoid Nephrosis and of Membranous Glomerulonephritis, Ann. intern., Med., 1968, 69, 1 171.

Popescu, D., Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N. — Sindromul vasculo-renal gravidic, Edit., medicală, București, 1968.

Stejskal, J., Pirani, C. L., Okada, M., Mandelanakis, N., Pollak, V. — Discontinuities (Gaps) of the Glomerular Capillary Wall and Basement Membrane in Renal Diseases, Lab. Invest., 1973, 28, 149.

Vassali, P., McCluskey, R. S. — The Coagulation Process and Glomerular Disease, (editorial) Amer. J. Med., 1965, 39, 179.

Zosin, C., Fries, D. — Sindromul nefrotic, Edit., medicală, București, 1968.

Imunohistopatologia bolilor renale

Cercetările de imunologie şi imunohistologie la animale şi om au demonstrat rolul unor mecanisme imunopatogenice într-un mare număr de boli renale. Supoziţiile asupra unor mecanisme imune în producerea unor nefropatii au fost făcute de Schick şi von Pirquet, încă de la începutul acestui secol. Studiul nefritelor experimentale a stabilit numeroase modele de boli glomerulare cu mecanism imun, susceptibile de a explica şi mecanismul de producere a unor glomerulopatii la om.

Nefritele experimentale cu mecanism imun

Glomerulopatiile experimentale cu mecanism imun pot fi produse prin imunocomplexe circulante antigen-anticorp, fără relaţii imunitare cu structurile glomerulare, sau direct prin anticorpi anti-MB. În primul mecanism, complexele antigen-anticorp la nivelul glomerulului activează fracţiunile complementului şi atracţia neutrofilelor, cu depozitarea de imunocomplexe în ghemul capilar glomerular. Numeroase glomerulonefrite, experimentale sau spontane, mediate prin imunocomplexe au putut fi identificate prin demonstrarea antigenilor sau anticorpilor.

Glomerulonefritele prin anticorpi anti-MBG (anti-membrană bazală glomerulară). Experimental s-au realizat două tipuri principale de glomerulonefrite provocate prin anticorpi anti-MB.

Primul tip, cunoscut sub denumirea de nefrită heteroimună Masugi, a fost descris prima oară de Lindemann.

Nefrita este produsă prin anticorpi heterologi, antiglomerulari, care, la animalul receptor, se combină rapid cu MBG, declanşînd un lanţ de reacţii imunologice, al căror rezultat este o glomerulonefrită. Reacţiile imunologice evoluează în două faze: prima fază, heterologă, comportă fixarea heteroanticorpilor şi a complementului de-a lungul MBG în poziţia intermembrană-endoteliu; odată fixaţi pe MBG, heteroanticorpii dispar lent în aproximativ 6 săptămîni; în faza a doua, auto-

logă, animalul receptor se imunizează împotriva imunoglobulinei heterologe (heteroanticorpilor), formînd anticorpi proprii; aceştia din urmă, combinîndu-se cu heteroanticorpii, se fixează împreună cu complementul în pereţii capilarelor glomerulare.

Imunoglobulina heterologă, persistînd mai multe săptămîni, incită anticorpii proprii animalului, antrenînd astfel la nivelul MBG un conflict antigen-anticorp, urmat de o intensă proliferare endo- şi extracapilară.

Anticorpii care reacţionează cu MBG şi produc glomerulonefrita devin patogeni prin intermediul activării complementului pe care-l fixează. Acţiunea chimiotactică a componentelor C_3, C_5, C_6 şi C_7 ale complementului determină o atracţie a polinuclearelor, care se acumulează în contact direct cu MBG. Alterarea polinuclearelor este urmată de eliberarea de enzime proteolitice şi proteine cationice, care determină leziuni ale membranei bazale, cu o creştere durabilă a permeabilităţii acestei structuri.

Nefritele prin autoimunitate anti-MBG. Nefrita experimentală descrisă anterior a ilustrat posibilitatea producerii glomerulonefritei prin ser nefrotoxic — mecanism greu de imaginat în patologia umană — fără a demonstra însă posibilitatea producerii de către subiectul însuşi a unor anticorpi capabili să reacţioneze cu proprii săi glomeruli.

Steblay a imaginat un astfel de model experimental, realizînd glomerulonefrite severe şi progresive, la oi imunizate cu membrană bazală heterologă sau homologă.

Mecanismul de producere a acestui tip de glomerulonefrită este autoimun, prin formarea de anticorpi anti-MB, care reacţionează specific nu numai faţă de antigenul injectat, ci şi cu MB proprie. Eliberarea autoanticorpilor în circulaţie este urmată de fixarea lor cu complementul la nivelul MBG şi declanşarea leziunilor glomerulare. Deci, autoanticorpii circulanţi anti-MB sînt responsabili de producerea glomerulonefritei tip Steblay, prin mecanism autoimun.

Lerner şi Dixon au arătat că boala este transmisibilă în mod pasiv, prin injectarea de ser, de la animal imunizat la animal sănătos de aceeaşi specie, precum şi prin eluate de parenchim renal de la animalele cu glomerulonefrită.

Nefrita prin complexe antigen-anticorp (nefrita de tip „boala serului"). Nefrita se produce injectînd unui animal, nesensibilizat, o doză suficient de mare de proteină serică heterologă. Boala prezintă o perioadă de latenţă de 5—9 zile, necesară sensibilizării organismului.

Tabloul clinic poate cuprinde toate simptomele unei nefrite, cu hematurie şi proteinurie, edeme şi insuficienţă renală.

Examenul histologic relevă leziuni identice cu ale glomerulonefritei la om.

Mecanismul de producere a acestui tip de glomerulonefrită constă în formarea de complexe imune circulante antigen-anticorp, fără relaţie imunitară cu glomerulul. După 4—5 zile de la injectarea antigenului apar primii anticorpi în ser, care se combină cu proteina heterologă circulantă sub formă de complexe antigen-anticorp. Complexele imune astfel formate se depun în pereţii capilarelor glomerulare, declanşînd

logă, animalul receptor se imunizează împotriva imunoglobulinei heterologe (heteroanticorpilor), formînd anticorpi proprii; aceştia din urmă, combinîndu-se cu heteroanticorpii, se fixează împreună cu complementul în pereţii capilarelor glomerulare.

Imunoglobulina heterologă, persistînd mai multe săptămîni, incită anticorpii proprii animalului, antrenînd astfel la nivelul MBG un conflict antigen-anticorp, urmat de o intensă proliferare endo- şi extracapilară.

Anticorpii care reacţionează cu MBG şi produc glomerulonefrita devin patogeni prin intermediul activării complementului pe care-l fixează. Acţiunea chimiotactică a componentelor C_3, C_5, C_6 şi C_7 ale complementului determină o atracţie a polinuclearelor, care se acumulează în contact direct cu MBG. Alterarea polinuclearelor este urmată de eliberarea de enzime proteolitice şi proteine cationice, care determină leziuni ale membranei bazale, cu o creştere durabilă a permeabilităţii acestei structuri.

Nefritele prin autoimunitate anti-MBG. Nefrita experimentală descrisă anterior a ilustrat posibilitatea producerii glomerulonefritei prin ser nefrotoxic — mecanism greu de imaginat în patologia umană — fără a demonstra însă posibilitatea producerii de către subiectul însuşi a unor anticorpi capabili să reacţioneze cu proprii săi glomeruli.

Steblay a imaginat un astfel de model experimental, realizînd glomerulonefrite severe şi progresive, la oi imunizate cu membrană bazală heterologă sau homologă.

Mecanismul de producere a acestui tip de glomerulonefrită este autoimun, prin formarea de anticorpi anti-MB, care reacţionează specific nu numai faţă de antigenul injectat, ci şi cu MB proprie. Eliberarea autoanticorpilor în circulaţie este urmată de fixarea lor cu complementul la nivelul MBG şi declanşarea leziunilor glomerulare. Deci, autoanticorpii circulanţi anti-MB sînt responsabili de producerea glomerulonefritei tip Steblay, prin mecanism autoimun.

Lerner şi Dixon au arătat că boala este transmisibilă în mod pasiv, prin injectarea de ser, de la animal imunizat la animal sănătos de aceeaşi specie, precum şi prin eluate de parenchim renal de la animalele cu glomerulonefrită.

Nefrita prin complexe antigen-anticorp (nefrita de tip „boala serului"). Nefrita se produce injectînd unui animal, nesensibilizat, o doză suficient de mare de proteină serică heterologă. Boala prezintă o perioadă de latenţă de 5—9 zile, necesară sensibilizării organismului.

Tabloul clinic poate cuprinde toate simptomele unei nefrite, cu hematurie şi proteinurie, edeme şi insuficienţă renală.

Examenul histologic relevă leziuni identice cu ale glomerulonefritei la om.

Mecanismul de producere a acestui tip de glomerulonefrită constă în formarea de complexe imune circulante antigen-anticorp, fără relaţie imunitară cu glomerulul. După 4—5 zile de la injectarea antigenului apar primii anticorpi în ser, care se combină cu proteina heterologă circulantă sub formă de complexe antigen-anticorp. Complexele imune astfel formate se depun în pereţii capilarelor glomerulare, declanşînd

lanțul de reacții inflamatorii, la care participă complementul, polinuclearele și fibrina, reacții ce sînt responsabile de apariția glomerulopatiei.

În localizarea complexelor antigen-anticorp în pereții capilarelor glomerulare intervin următorii factori: dimensiunea complexelor, tipul molecular al anticorpilor și talia sau caracterele antigenului.

Pînă în prezent, dintre factorii amintiți s-a studiat în special comportamentul complexelor în funcție de dimensiunile lor și cantitatea de anticorpi. Complexele de dimensiuni mijlocii în ușor exces de antigen, destul de mici pentru a fi solubile, însă suficient de voluminoase pentru a reacționa cu complementul, au șansa să fie reținute în pereții vasculari și să provoace o inflamație locală.

Patogenitatea complexelor imune a fost demonstrată prin transmiterea unei boli serice pasive prin injectarea complexelor imune preformate *in vitro* în ușor exces de antigen.

În plus, prin tehnica de imunofluorescență s-au evidențiat, la nivelul structurilor glomerulare, elementele complexelor imune și ale complementului.

Imaginile granulare din imunofluorescență corespund în microscopia electronică unor depozite electronodense, situate pe versantul epitelial al MB.

În scopul producerii unei glomerulonefrite cronice, tehnica de determinare a bolii serice prin injecție unică a fost modificată, în sensul administrării zilnice de proteine serice străine, în doze relativ mici. Modelul experimental demonstrează nu numai realizarea bolii serice cronice, ci și faptul că animalele slab-producătoare de anticorpi sînt mai vulnerabile decît animalele care reacționează cu puternice răspunsuri imunitare și care se plasează astfel în situația de exces de anticorpi. Clinic, boala serică cronică se manifestă prin proteinurie sau sindrom nefrotic, cu evoluție către insuficiență renală în cazul continuării imunizării.

Tabloul morfopatologic se caracterizează prin depozite extramembranoase vizibile în microscopia electronică și imagini granulare de-a lungul membranelor bazale, vizibile în imunofluorescență.

Glomerulopatiile umane cu mecanism imun

Corelarea datelor de imunologie experimentală cu cele de imunohistologie la om a permis constatarea implicării mecanismelor patogene imune în unele glomerulopatii umane. Studiul țesutului renal în imunofluorescență a permis stabilirea localizării, a tipului de imunoglobuline și a complementului la nivelul structurilor glomerulare. Aproape 80% din cazurile de glomerulonefrite cu mecanism imun sînt produse prin complexe circulante antigen-anticorp. Depozitele de imunoglobuline apar sub formă de granulații fine sau grosolane, izolate sau difuze de-a lungul MBG sau în mezangiu. Depozitele pot fi clasificate după clasa sau subclasa de imunoglobuline și a complementului de însoțire. Ca și în glomerulonefritele experimentale, și în glomerulonefri-

tele umane prin imunocomplexe au fost identificați antigeni exo- și endogeni, deși conținutul antigenic al depozitelor glomerulare a rămas necunoscut în majoritatea cazurilor. Histologic, apare un spectru larg de leziuni, aspect aparent determinat de intensitatea și durata reacțiilor imune, de răspunsul organismului-gazdă.

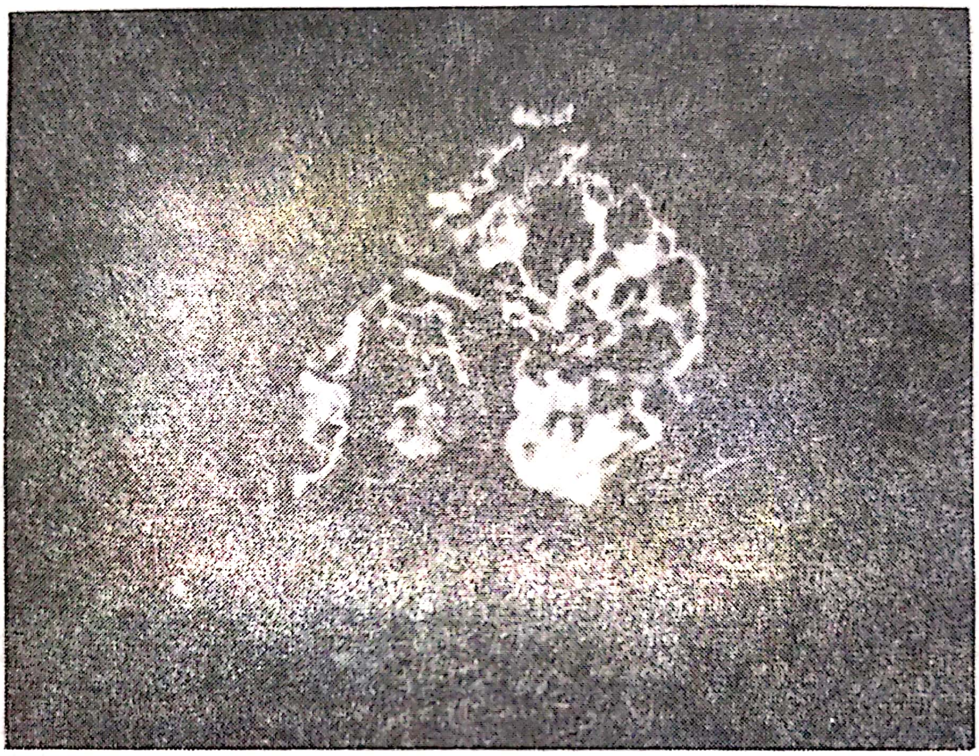


Fig. 34. — Depozite granulare neregulate de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare (glomerulonefrită poststreptococică) (imunofluorescență$\times$200).

Din nefropatiile glomerulare explicate prin acest mecanism se menționează: glomerulonefrita acută poststreptococică, glomerulonefritele membranoase, glomerulonefrita lupică, sindromul nefrotic cauzat de malaria terță, glomerulonefrita prin antigenul Australia, prin coronavirusuri și altele (tabelul I).

Prin imunofluorescență în glomerulonefrita poststreptococică s-au identificat în glomeruli, depozite neregulate protuberanțiale *(humps)* care conțin IgG, β_1C-globulină și antigen posibil streptococic (fig. 34).

Nefropatia lupică constituie prototipul de nefropatie umană în care rolul complexelor imunosolubile a fost pe deplin demonstrat. Specific pentru complexele imune în această nefropatie este antigenul endogen, reprezentat de AND propriu organismului și formarea de anticorpi anti-ADN. Factorul reumatoid (IgM și IgG crioglobuline) poate să contribuie la formarea depozitelor glomerulare de imunoglobuline în nefropatia lupică. În nefropatia lupică autoanticorpii nu sînt în legătură cu rinichiul. Abia după fixarea lor, sub formă de imunocomplexe, în rinichi produc o nefrită (fig. 35).

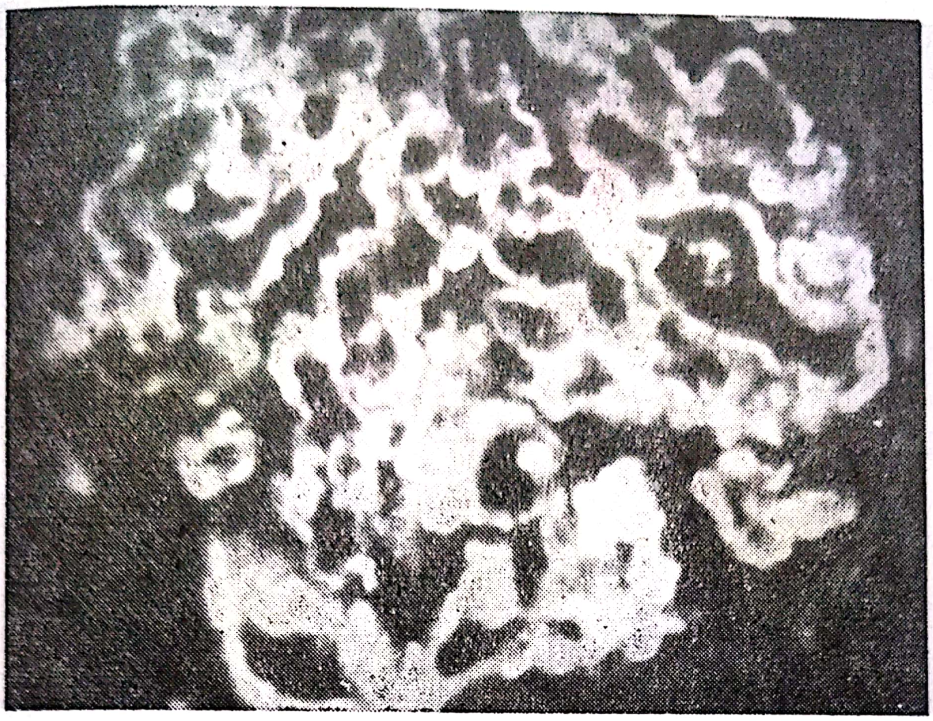


Fig. 35. — Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranelor bazale capilare (nefropatie lupică). (Imunofluorescență×600).

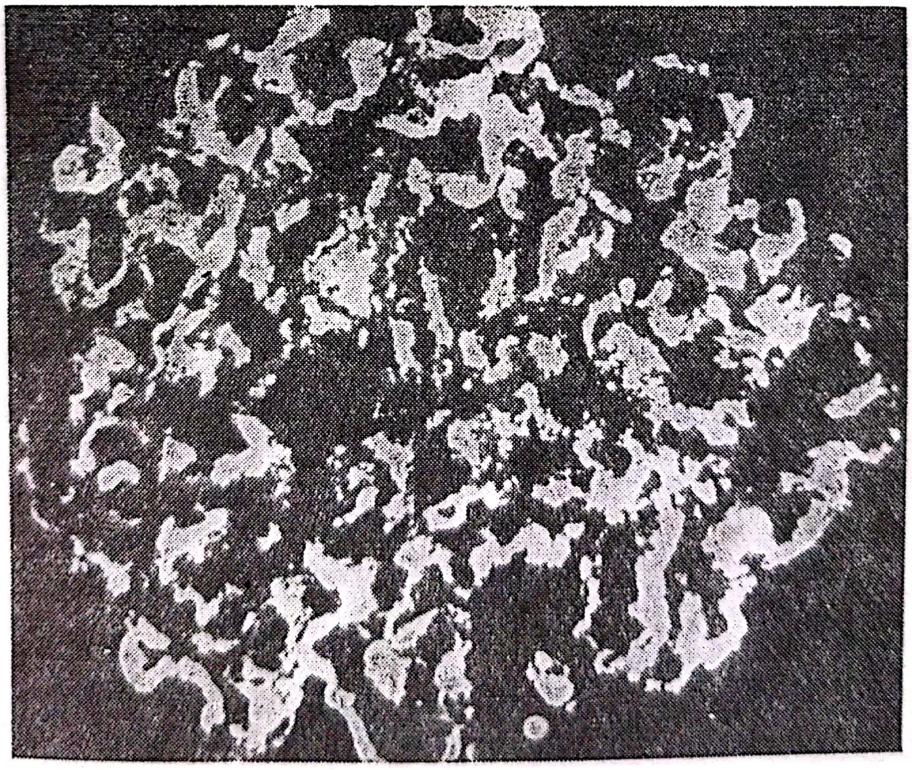


Fig. 36. — Depozite granulare extramembroase de-a lungul membranei bazale capilare (nefropatie glomerulară extramembranoasă) (imunofluorescență×600).

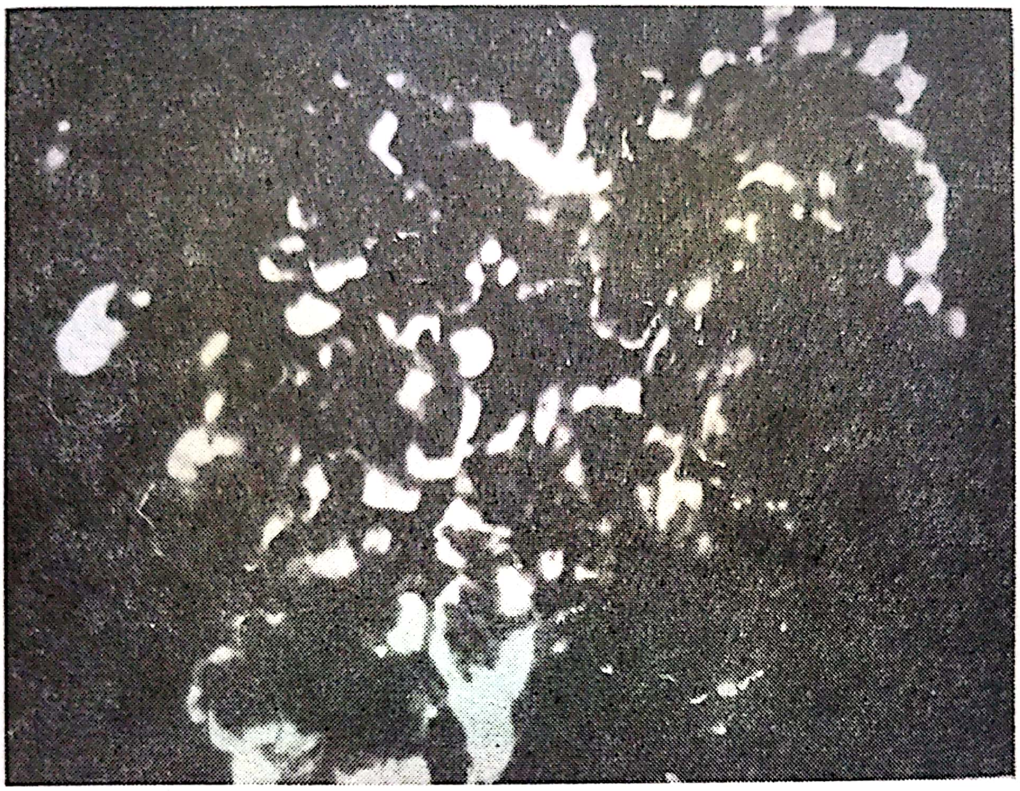


Fig. 37. — Depozite granulare de β_1C-globulină și IgG de-a lungul membranei bazale capilare (nefropatie glomelurală membrano-proliferativă) (imunofluorescență×600).



Fig. 38. — Depozite liniare și uniforme de imunoglobuline de-a lungul membranei bazale capilare (sindromul Goodpasture) (imunofluorescență×600) (Anderson).

Tabelul I

Nefropatii glomerulare cu mecanism imun

Tipul de glomerulopatie	Forma și distribuția depozitelor	Compoziția
Glomerulonefrita acută difuză post-streptococică	Protuberanțiale (*humps*-uri) pe versantul extern al membranei bazale	IgG, β_1C-globulină, antigen streptococic, fibrină
Glomerulonefrita rapid-progresivă (GNRP)	Liniare de-a lungul membranei bazale	IgG, β_1C-globulină, fibrină
Glomerulonefrita focală primară	Granulare, cu localizare în special în mezangiu	IgA, cantități mici de IgG, β_1G-globulină, fibrinogen
Nefropatia glomerulară extramembranoasă (boala complexelor imune)	Granulare difuze pe versantul extern al membranei bazale	IgG
Nefropatia lupică	Granulare difuze de-a lungul membranei bazale capilare	IgG, β_1C-globulină și, mai rar, IgM, IgA, fibrinogen
Nefropatia glomerulară membranoproliferativă	Granulare difuze de-a lungul membranei bazale capilare	IgG, β_1C-globulină
Nefropatia glomerulară cu depozite dense	Granulare difuze sau izolate de-a lungul membranei bazale capilare și în mezangiu	β_1C- β_1A-globulină, IgG, IgM, IgA
Nefropatia glomerulară cu depozite mezangiale de IgA	Granulare difuze sau izolate mezangiale și endomembranoase	IgA
Nefropatia din sindromul Schönlein-Henoch	Granulare difuze la nivelul capilarelor glomerulare și în mezangiu	IgG, β_1C-globulină, IgA, fibrină
Nefropatia cu purpură pulmonară (sindromul Goodpasture)	Liniare uniform pe versantul intern al membranei bazale	IgG, β_1C-globulină

În glomerulonefrita membranoasă (cu depozite extramembranoase) se produce o fixare difuză de γ-globuline și mai rar de complement, cu formarea depozitelor granulare de-a lungul MBG (fig. 36 și 37). În

nefroza lipoidică pură la copil, cu glomeruli optic normali, imunofluorescența este negativă, fapt care sugerează că mecanismul imun nu joacă nu rol în această formă de nefropatie.

Glomerulonefritele produse prin anticorpi anti-MBG sînt rar întîlnite la om. În imunofluorescență depozitele de imunoglobuline prin fixarea de anticorpi anti-MBC și complement dau o iamgine liniară (ca în nefrita Masugi sau Stabley). Un exemplu tipic de glomerulonefrită prin anticorpi anti-MBG îl constituie sindromul Goodpasture (sindromul pneumo-renal). Depunerile de imunoglobuline au un aspect liniar, uniform, localizate de-a lungul și pe versantul intern al MBG (fig. 38). Boala debutează, după părerea lui Good, cu o determinare pulmonară și cu eliberarea în circulație de componente ale MB pulmonare și producerea de anticorpi anti-MB pulmonară, care prezintă reacții încrucișate cu MBG. O alternativă posibilă în producerea anticorpilor anti-MB ar constitui-o infecția streptococică cu anumite tulpini. Prezența de anticorpi anti-rinichi ar determina (prin acțiunea lor de autoagresiune) eliberarea continuă în circulație a unor noi substanțe componente ale MB și formarea unor noi autoanticorpi, pînă la distrugerea completă a parenchimului renal. În glomerulonefrita rapid-progresivă se pot întîlni depozite liniare de imunoglobuline, similare cu cele din nefrita Masugi.

BIBLIOGRAFIE

Alper, C. A., Rosen, F., Waston, L. — Studies of the in vivo Behavior of Human C_3 in Normal Subjects and Patients, J. clin. Invest., 1967, 46, 2 021.

Bariety, J., Druet, P. H., Balafrej, L. — Immunopathologie des glomérulopathies, Rev. Prat. (Paris), 1971, 21, 3 307.

Berger, J., Yaneva, H., Antoine, B. — Étude immunohistochimique des lésions glomérulaires, J. Urol. Néphrol., 1969, 75, 269.

Cochrane, C. G., Hawkins, D. — Studies on Circulating Immure Complexes, III, Factors, Governing the Ability of Circulating Complexes to Localize in Blood Vesels, J. exp. Med., 1968, 127, 137.

Coombs, B., Stastny, P., Shorey, J., Eigenbrodt, E. H., Barrera, A., Hull, A. R., Carter, N. W. — Glomerulonephritis with Deposition of Australian Antigen — Antibody Complexes in Glomerular Basement Membrane, Lancet, 1971, II, 234.

Curtis, B. Wilson. — Immune complex glomerulonephritis, Proc. of 5th. Int. Congr. Nephrol., Mexico, 1972; A. G. S. Karger, Basel, 1974, (vol. I, 68).

Dixon, F. J. — Pathogenesis of Glomerulonephritis (editorial), Amer, J. Med., 1968, 44, 493.

Dixon, F. J., Feldman, J. T. D., Vazquez, J. J. — Experimental Glomerulonephritis. The Pathogenesis of a Laboratory Model Resembling the Spectrum of Human Glomerulonephritis, J. exp. Med., 1961, 113, 899.

Dixon, F. J., Wilson, B. C., Marquardt, H. — Les glomérulonéphrites immunologiques expérimentales. În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion & Co., Paris, 1971.

Feldman, J. D. — Pathogenesis of Ultrastructural Glomerular Changes Induced by Immunologic Means. În: „Immunopathology" (ed. Grabar, P., Miescher, P. A., vol. III — Int. Symp., B. Schwabe & Co., Basel — Stuttgart, 1963, p. 263

Good, R. A. — În: „Immunopathologie", (ed. Miescher, P. A., Grabar, P), vol. V — Int. Symp., B. Schwabe & Co., Basel — Stuttgart, 1968, p. 105.

Humair, M. L. — Beta$_1$C-Globulin and Complement in Nephritis, Helv. med. Acta, 1968, 34, 279.

Koffler, D., Agnello, V., Carr, R. I., Kunkel, H. G. — Variable Patterns of Immunoglobuline and Complement Deposition in the Kydney of Patients with Systemic Lupus Erytematousus, Amer. J. Path., 1969, **56**, 365.

Koffler, D., Agnello, V., Thoburn, R., Kunkel, H. G. — Systemic Lupus Erythematosus. Prototype of Immune Complex Nephritis in Man. J. exp. Med., 1971, **134**, 169.

Koffler, D., Kunkel, H. G. — Mechanisms of Renal Injury in Systemic Lupus Erythematosus, Amer, J. Med., 1968, **45**, 165.

Lachman, P. J., Müller-Ebertard, H. J., Kunkel, H. G., Paronetto, F. — The Localisation of in vivo Bound Complement in Tissue Sections, J. exp. Med., 1962, **115**, 63.

Lagrue, Bariety, J., Halperin, H., Milliez, P. — Le complément sérique dans les néphropathies humaines, Path. et Biol., 1967, **15**, 378.

Lange, K., Treser, G. — Zur pathogenese der akuten Glomerulonephritis, Dtsch. med. Wschr., 1970, **95**, 799.

Lange, K., Treser, G., Sagel, I., Wasserman, E. — Routine Immunohistology in Renal Diseases, Ann. intern. Med., 1966, **64**. 25.

Lerner, R. A., Dixon, F. J., — Transfer of Ovine Experimental Allergic Glomerulonephritis (EAG) with Serum, J. exp. Med., 1966, **124**. 431.

Lerner, A. R., McPhaul, J. J., Dixon J. F. — Glomerulonephritis Mediated by Antiglomerular Basement Membrane Antibodies. Proc. 4th Int. Congr. Nephrol., Stockholm, 1969; A.G.S. Karger, Basel-München—New York, 1970 (în vol. III, p. 40).

Lindemann, W. — Sur le mode d'action de certains poisons rénaux, Ann. Inst. Pasteur, 1900, **14**, 49.

Masugi, N. — Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin und das Hepatotoxin, Beitr. path. Anat., 1933, **91**, 82.

Michael, A. F., Drummond, K. N., Vernier, R. L., Good, R. A., — Immunologic Basis of Renal Disease, Pediat. Clin. N. Amer., 1964, **14**, 685.

Pirquet, C. F. (Von) — Allergie, Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.. 1910, **5**, 459.

Rother, K. — Immunopathogenese verschiedener Formen der glomerulonephritis, Med. Klin., 1971, **66**, 457.

Seligman, M., Hanau, C., — Étude immunoélectrophorétique du sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé, Rev. Hémat., 1959, **13**, 239.

Stabley, R. W. — Glomerulonephritis Induced in Sheep and Monkeys by Injections of Heterologous Glomerular, Basement Membrane and Freund's Adjuvant. În: „Immunopathology", (ed. Grabar, P., Miescher, P. A.), 3th Int. Symp., G. Schwabe & Co., Basel, 1963, p. 252.

Trandafirescu, Virginia., Georgescu L., — Despre mecanismele imunologice ale unor boli renale, Morfol. norm. și pat., 1973, **2**, 97.

Unanue, E. R., Dixon, F. J. — Experimental Allergic Glomerulonephritis Induced in the Rabbit with Heterologous Renal Antigens, J. exp. Med., 1967, **125**, 149.

Unanue, E. R., Dixon, F. J. — Experimental Glomerulonephritis Immunopathological Events and Pathogenic Mechanisms. În: „Advances in Immunology" (ed. Dixon, F. J., Humprey, J.) vol. VI, Academic Press Inc., New York, 1967, p. 1.

Vassalli, P., McCluskey, R. T. — The Pathogenic Role of the Coagulation Process in Rabbit Masugi Nephritis, Amer. J. Path. 1964, **45**, 653.

Vogt, A., Bockhorn, H., Kosima, K., Sasaki, K. — Electron Microscopic Localization of the Nephrotoxic Antibody in the Glomeruli of the Rat after Intravenous Application of Purified Nephritogenic Antibody Ferritin Conjugates, J. exp. Med., 1968, **127**, 867.

Ward, P. A., Kubukamusoke, J. W. — Evidence for Soluble Immune Complexes in the Pathogenesis of the Glomerulonephritis of Quartan Malaria, Lancet, 1969, **I**, 283.

Aspecte histoenzimatice în rinichiul normal şi patologic

Literatura de specialitate ne prezintă date histoenzimologice renale insuficiente în comparaţie cu progresele generale ale cunoştinţelor de enzimologie.

Metodele utilizate pentru studiul aspectelor enzimologice în patologia renală cuprind atît tehnici histoenzimologice calitative topochimice, cît şi tehnici cantitative de ultramicrochimie, precedate de microdisecţii, care permit cunoaşterea exactă a activităţii enzimatice cantitative de la nivelul diferitelor segmente ale nefronului.

Histochimia cantitativă — metodă de explorare caracterizată prin fineţe şi precizie remarcabile — a fost preconizată de Lowry pentru studiul ţesutului cerebral; a fost aplicată şi în investigaţia renală, de către Dubach şi Mattenheimer. Tehnica fiind deosebit de complexă şi laborioasă, tot mai puţine echipe aplică această metodă. Cercetările efectuate pînă în prezent sînt în număr redus, iar valorile obţinute — atît în ceea ce priveşte rinichiul normal, cît şi cel patologic — sînt destul de variabile de la un laborator la altul. Compararea rezultatelor investigaţiilor calitative şi cantitative se impune şi permite un control reciproc pentru ambele metode.

Acestor metode li se asociază explorarea activităţii enzimatice în plasmă şi urină, folosită în mod curent în enzimologia biochimică, ca mijloc de diagnostic şi prognostic al nefropatiilor.

Activitatea enzimatică a rinichiului uman normal

Datele publicate cu privire la activitatea enzimatică a rinichiului uman normal sînt deduse şi încă discordante, faţă de cercetările biochimice numeroase efectuate pe animale. Aceste rezerve asupra cunoştinţelor de histoenzimologie cu privire la rinichiul uman normal au la bază numeroase dificultăţi.

Înainte de practicarea puncţiei-biopsii renale, laboratorul dispunea numai de piese de autopsie inutilizabile pentru histoenzimologie şi de rare piese de nefrectomie sau de biopsie chirurgicală. Astfel, în

cursul manevrei de prelevare avea loc o alterare inevitabilă a sistemelor intramitocondriale.

Diversitatea metodelor utilizate de diferiţi autori face dificilă o sistematizare a rezultatelor, acestea fiind contradictorii, în cadrul aceleiaşi activităţi enzimatice sau în cazul aceluiaşi segment renal. Uneori, metodele calitative nu permit evidenţierea unei activităţi enzimatice, dacă aceasta este redusă, în timp ce prin metodele cantitative aceasta poate apărea prezentă.

Diferenţe minime generate de felurite condiţii de tehnică (fixatorul, secţionarea clasică sau cu ajutorul criostatului, timpul de incubaţie, diferenţele de temperatură a laboratorului etc.) pot determina rezultate diverse.

Pe de altă parte, sfera noţiunii de rinichi normal este destul de largă, deoarece în această categorie au fost incluse cercetările enzimatice efectuate atît din puncţia-biopsie renală recoltată de la persoane sănătoase, cît şi din rinichiul deseori ischemic, obţinut prin nefrectomie sau dintr-o biopuncţie renală de la un subiect cu albuminurie ori hematurie.

Diferenţele, uneori importante, între sediul şi distribuţia enzimelor în nefronul uman şi în nefronul animalelor de experienţă nu permit generalizarea rezultatelor experimentale la enzimologia umană.

Morfologia specială a diverselor segmente ale nefronului pune problema unui echipament enzimatic diferit pentru fiecare segment în raport cu funcţiile sale, atît în ceea ce priveşte izoenzimele energetice specifice, cît şi enzimele implicate în mecanismul funcţiilor renale de filtrare, reabsorbţie şi secreţie. Profilul enzimatic normal al nefronului uman este sistematizat după datele literaturii publicate de Wajcner (fig. 39).

Rinichiul posedă toate enzimele necesare principalelor căi metabolice: *pentru ciclul Krebs:* malicodehidrogenaza (MDH) dehidrogenaza izocitrică (ICDH) şi succindehidrogenaza (SDH); *pentru ciclul pentozelor:* glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-PDH) şi 6-fosfogluconatdehidrogenaza (6-PGDH); *pentru glicoliză* lacticdehidrogenaza (LDH), α-glicerofosfatdehidrogenaza (α-GPDH); *pentru oxidarea acizilor graşi:* β-hidroxibutiricdehidrogenaza (β-HBDH); *pentru respiraţia celulară:* citocromoxidaza; *pentru neoglicogeneză:* glucozo-6-fosfataza (G-6-P).

Procesele energetice extrem de active la nivelul rinichiului fac posibile sintezele proteice şi anumite sinteze specifice rinichiului şi ficatului, cum ar fi sinteza hipuratului. Fosfatazele nespecifice alcalină şi acidă au un rol important în desfăşurarea reacţiilor metabolice, în sinteza proteinelor active şi în procesele energetice de fosforilare şi de defosforilare. Rolul fosfatazei alcaline în reabsorbţia renală a glucozei a fost infirmat şi se consideră că glucozo-6-fosfataza are rolul determinant în transportul glucozei prin epitaliul renal, printr-un mecanism de fosforilare şi de defosforilare. Energia necesară fosforilării glucozei este furnizată de mobilizarea unei legături macroergice din ATP, reacţie catalizată de ATP-ază, în prezenţa sodiului şi a potasiului.

Activitatea Na, K şi a ATP-azei este direct implicată în transportul de ioni prin membranele celulare tubulare. Existenţa acestei corelaţii

şi transportul activ al Na atît în rinichiul normal, cît şi în rinichiul patologic nu presupune implicit şi identitatea dintre pompa de Na şi activitatea de Na, K, ATP-azică. Importanţa Na, K şi a ATP-azei în transportul de ioni la nivelul celulelor tubulare şi activitatea Na, K, ATP-azei în ţesutul renal relevate cu ajutorul histogramei, au constituit principala preocupare a autorilor Schmidt şi Dubach.

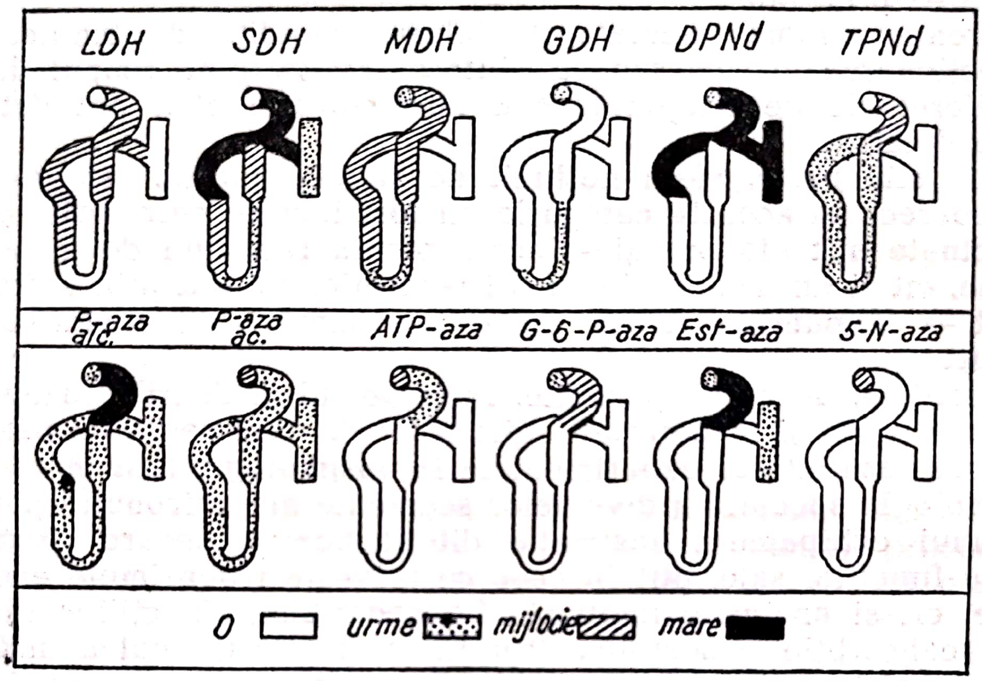


Fig. 39. — Topografia enzimelor la nivelul nefronului (schemă).

Cercetările experimentale aduc argumente în favoarea participării enzimelor de oxidoreducere în procesul transportului renal al cationilor. Dintre toate dehidrogenazele ciclului Krebs, singura care pare să îndeplinească o funcţie legată de transportul sodiului este succindehidrogenaza (implicată în aprovizionarea cu energie a transportului activ al Na la nivelul celulelor tubulare).

În ceea ce priveşte localizarea enzimelor la nivelul nefronului, se remarcă diferenţe evidente între echipamentul enzimatic al glomerulului şi cel al tubilor. Se evidenţiază conţinutul enzimatic sărac al glomerulului — cu excepţia 5-nucleotidazei-, faţă de bogăţia enzimatică a tubilor contorţi şi în special a tubului proximal.

În ceea ce priveşte rolul 5-nucleotidazei renale, se presupune că aceasta ar participa la reglarea concentraţiei de fosfaţi şi de acid adenilic. În acelaşi sens pledează şi cercetările de histoenzimologie cantitativă efectuate de Dubach pe rinichi uman normal şi privind 5 enzime (fosfataza alcalină, glucozo-6-fosfataza, lacticdehidrogenaza, malicdehidrogenaza, dehidrogenaza izocitrică), care demonstrează că activitatea enzimatică din glomerul este mai redusă decît în tubi, cu excepţia glucozo-6-fosfatdehidrogenazei. După opinia lui Dubach, cea mai activă enzimă de la nivelul rinichiului este LDH.

Cercetări experimentale pe rinichiul de şobolan normal arată că glomerulul renal prezintă o reacţie foarte intensă pentru ATP-aza la $pH=9,4$ şi ATP-aza la $pH=7,2$ şi o activitate moderată pentru fosfataza acidă. Pentru restul fosfatazelor (5-nucleotidaza, glucozo-6-fosfataza), glomerulii renali nu prezintă reacţie enzimatică.

Activitatea enzimatică crescută a tubului contort proximal reflectă procesele energetice intense de la acest nivel, necesare reabsorbţiei glucozei, sodiului, potasiului, clorului, calciului, vitaminei C, a unor aminoacizi şi a mai mult de 2/3 (aproximativ 80—85%) din apa filtratului urinar primitiv. Tot aici pot avea loc procese de secreţie şi de sinteză tubulară; se secretă două grupe de compuşi organici: unii care sînt reprezentaţi de acizi organici, ca aminohipuratul, şi alţii, de baze organice, ca guanidina, colina, histamina.

Pollak şi Mattenheimer arată că nu există o deosebire între tubul contort proximal şi cel distal pentru: glucozo-6-fosfatază, transaminaze, leucinaminopeptidază, lactil-malic- şi glutamicdehidrogeneză. Studii histochimice la acest nivel au evidenţiat bogăţia tubului contort proximal în fosfataze: alcalină, acidă, ATP-ază la $pH=9,4$ şi 5-nucleotidază.

Studiul histochimic al fosfatazelor pe rinichiul de şobolan adult atestă următoarele activităţi enzimatice:

Reacţia foarte intensă pentru ATP-ază la $pH=9,4$, pentru fosfataza acidă şi glucozo-6-fosfatază în citoplasma nefrocitelor din tubul contort proximal. Marginea „în perie" a celulelor renale evidenţiază o activitate foarte intensă pentru fosfataza alcalină, ATP-ază la $pH=9,4$, 5-nucleotidază şi glucozo-6-fosfatază.

Membrana bazală a aceloraşi tubi arată o activitate foarte intensă pentru fosfataza alcalină, ATP-ază la $pH=9,4$ şi 5-nucletidază.

Prezenţa unei ATP-aze la $pH=9,4$, neinfluenţată de PCMB (inhibitorul specific), în membrana plasmatică a nefrocitelor ar determina existenţa probabilă a unei ATP-aze specifice de membrană, cu rol important în transportul activ prin membranele celulare.

Segmentul subţire al nefronului normal prezintă un echipament enzimatic redus în comparaţie cu segmentul proximal. Există cantităţi mici de fosfatază alcalină şi acidă, o activitate medie (++) pentru malic-glutamic- şi succindehidrogenaze şi o activitate intensă (+++) pentru lacticdehidrogenază şi leucinaminopeptidază; reacţie negativă, pentru ATP-ază, glucozo-6-fosfatază şi 5-nucleotidază. La nivelul acestui segment celulele nu sînt echipate pentru o activitate intensă şi au loc fenomene de concentrare a urinii.

De asemenea, cercetările experimentale pe rinichiul de şobolan asupra fosfatazelor indică o activitate minimă pentru fosfataza acidă, ATP-ază şi o reacţie negativă pentru fosfataza alcalină, 5-nucleotidază şi glucozo-6-fosfatază.

Segmentul distal prezintă un echipament enzimatic diferit pentru cele două porţiuni constitutive: porţiunea ascendentă (dreaptă) care continuă segmentul subţire este dotată cu activitate enzimatică identică, iar porţiunea contortă (tubul contort distal) prezintă o activitate enzimatică mai bogată. La nivelul acestui segment procesele energetice sînt intense, aci, avînd loc reabsorbţia în continuare a apei, sodiului,

clorurilor, bicarbonaţilor. Tot aici se secretă ionii de hidrogen, potasiu, amoniac care produc acidifierea urinii. Comparativ cu tubul contort proximal, tubul contort distal posedă o reacţie minimă pentru fosfataza acidă, negativă pentru fosfataza alcalină, ATP-ază, 5-nucleotidază şi reacţie enzimatică identică cu a tubului contort proximal, pentru restul de enzime. Anhidraza carbonică cu activitate intensă (+++) intervine, la nivelul acestui segment al nefronului, în secreţia ionilor de hidrogen şi echilibrarea nivelului carbonatului în organism.

La nivelul tubilor colectori Bellini s-au evidenţiat: activitate moderată pentru fosfataza acidă, negativă pentru ATP-ază, glucozo-6-fosfatază, 5-nucleotidază şi activitate intensă (+++) pentru leucinaminopeptidază şi lacticdehidrogenază (++). Aceasta demonstrează că tubii colectori nu sînt simple conducte pasive, avînd rol în reabsorbţia apei şi contribuind astfel la concentrarea urinii definitive.

Celulele endoteliale ale capilarelor sanguine peritubulare prezintă reacţie foarte intensă pentru ATP-ază, 5-nucleotidază (+++) şi, în unele capilare, pentru fosfataza alcalină.

S-a sugerat rolul 5-nucleotidazei în transportul nucleoprotidelor, prin traversarea membranelor celulare.

La nivelul tunicii musculare a arterelor s-a evidenţiat reacţie intensă ATP-azică şi lacticdehidrogenazică. Aceste aspecte histoenzimologice au fost semnalate şi în cercetările privind activitatea ATP-azei în diferite tipuri de artere. Adventicea arterelor prezintă o reacţie foarte intensă pentru fosfataza alcalină, 5-nucleotidază şi glucozo-6-fosfatază, cu localizarea în fibroblaşti. Rolul acestor enzime a fost semnalat în procesul de permeabilitate celulară, fibroblaştii participînd probabil la nutriţia pereţilor vasculari.

S-a evidenţiat o activitate colinesterazică în unele filete nervoase.

Cercetări experimentale pe rinichiul de şobolan au arătat o activitate fosfatazică acidă foarte intensă în nervii din adventicea arterelor, precum şi în filetele nervoase fine. Prezenţa fibrelor nervoase este deosebit de manifestă, încît această reacţie poate fi utilizată ca metodă de evidenţiere a acestora în rinichi (fig. 40).

Activitatea enzimatică a rinichiului uman patologic

Investigaţiile în ceea ce priveşte profilul enzimatic al rinichiului patologic la om sînt încă fragmentare.

Wajcner a sistematizat rezultatele enzimologice ce se referă la unele nefropatii ca: sindromul nefrotic, nefropatia lupică, unele tubulopatii (acidoza tubulară cronică, sindromul Fanconi, diabetul fosfatic renal), hipokaliemia şi altele (fig. 41).

Activitatea enzimatică din sindromul nefrotic a fost studiată atît în nefroza experimentală, provocată prin ser antirinichi sau prin administrare de aminonucleozid, cît şi la om.

Dubach şi Recant au evidenţiat în sindromul nefrotic experimental creşterea activităţii glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (MDH) la nivelul glomerulului şi scăderea fosfatazei alcaline (FAL).

	Glomeruli	TCP	RDAH	AH	RAAH	TCD	T. col.	Vase și nervi
Fosfataza alcalină	0 +	−++	0 +	0 +	0 +	0 +	0 +	Cîteva capilare
Fosfataza acidă	++	+	+	+	+	+	±	
A.T.P.-aza	−	+	−	−	−	−	−	Artere mușchi
G-6-fosfataza	+	++	−	−	−	−	−	țes. conjunctiv
β-glucuronidaza	−	++	++	++	++	++	++	
Esteraza nespecifică	0 +	+++	0++	++	++	+++	0 +	
Colinesteraza	++	−	−	−	−	−	−	Cîteva filete nervoase
5-nucleotidaza	+++	+	−	−	−	−	−	
Leucinamino-peptidaza	++	+++	+++	−	+++	+++	+++	Capilare +++
D.P.N.-diaforaza	+	+++	++	++	++	+++	+++	
T.P.N.-diaforaza	+	++	+	0 +	0 +	0 +	++	
Anhidraza carbonică	0	++				+++		
L.D.H.	0 +	++++	+++	++	+++	++++	++	Media arteriolelor
M.D.H.	0 +	++	++	+	++	++		
G.D.H.	+	++	++	+	++	++		
S.D.H.	−	+++	++	+	++	+++	+	
Transaminaze: T.G.O. T.G.P.	+	++				++		

Fig. 40. — Enzimele rinichiului normal.

	Fosfataza alcalină lină	LDH	MDH	Anhidraza carb.	G-6-Fosfat dehidrog.	Trans-aminază	GDH	5-nucleotidaza	TPN diaforaza	Esteraze
Sindrom nefrotic	↘	↗	↗		↗				↗	↘
L.E.D.	↘ ↘									
Glicozurie renală	↘		N sau ↗							
Diabet fosfat renal.	↘								↘	↘
Sindrom Fanconi	↘	↗								
Acidoză tubulară idiopatică	N		↗	N		N	N		↘ ?	
Hipokaliemie		↗	↗			N	N			
Nefroangioscleroză								Glom. ↗ Ischem		
Glomerulonefrită ac. proliferativă			↗ glom.					↗ glom.		↗ glom.
Șoc	↘									

Fig. 41. — Enzimele rinichiului patologic.

Grégoire și Gepts — în sindromul nefrotic, provocat la șobolan, prin injectarea de ser anti-renal — au semnalat o creștere a lacticdehidrogenazei (LDH), glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-7-PDH) și a diaforazelor (DPN și TPN — diaforaze) la nivelul glomerulului, precum și a fosfatazei acide (FA), atît în glomerul, cît și în tub. Paralel cu aceasta, se remarcă scăderea semnificativă a izocitricdehidrogenazei (ICDH), fosfatazei alcaline (FAL), glucozo-6-fosfatazei (G-6-P-aza), leucinaminopeptidazei (LAP), 6-nucleotidazei, citocromoxidazei și ATP-azei în tubul contort proximal. Nu se notează modificări ale activității glomerulare în ceea ce privește aceste enzime.

Continuînd cercetările cantitative ale lui Dubach și Recant, Grégoire și Gepts au studiat și alte enzime, pentru a obține date comparative cu cele existente în nefroza dată de aminonucleozid.

Rezultatele obținute prin dozările pe hemogenate reflectă pregnant activitatea tubilor contorți proximali, și anume o creștere considerabilă a G-6-PDH și o scădere a ICDH și a fosfatazei alcaline.

Observațiile histoenzimologice ale lui Fischer și Gruhn în nefroza prin aminonucleozid sînt similare cu cele relatate în nefroza prin ser anti-renal.

Studiul mai detaliat al lui Hess aduce concluzii diferite, și anume: conservarea activității citocromoxidazei și creșterea activității dehidrogenazelor, în tubul contort proximal, și a G-6-PDH, la nivelul glomerulului.

Dubach evidențiază pe glomerulul izolat de șobolan nefrotic (atît prin injectarea de aminonucleozid, cît și prin ser) o diminuare a fosfatazei alcaline și o creștere a G-6-PDH, interpretată ca o activitate crescută a șuntului pentoză-fosfat în glomeruli. Activitatea G-6-PDH este de asemenea crescută și în tubul proximal, rezultat evidențiat și de Kissane în nefroza cu aminonucleozid. Activitatea LDH în glomeruli este crescută, în timp ce activitatea MDH și ICDH este nemodificată.

Spre deosebire de autorii menționați, Yoshida și colab. (cit. de Pollak) au găsit în homogenate de glomeruli, la șobolani cu nefroză provocată cu aminonucleozid, o activitate diminuată a LDH și MDH. Pe baza acestor cercetări, autorii presupun că leziunea biochimică în sindromul nefrotic se produce la începutul ciclului acidului citric.

O altă ipoteză reiese din cercetările lui Metcoff și colab., care au studiat paralel leziunile din nefroza experimentală prin microscopie electronică, cît și prin activitatea enzimatică a rinichiului, evidențiind leziunile tubulare la nivelul mitocondriilor. Cercetările autorilor menționați arată că utilizarea piruvatului a fost fie normală, fie crescută.

Studiile efectuate pe homogenate de rinichi indică o alterare a ciclului Krebs și a mecanismelor de fosforilare oxidativă. Deci, în sindromul nefrotic este probabil ca enzimele ciclului Krebs să fie alterate atît la nivelul glomerulului, cît și al tubului proximal, iar procesul de glicoliză terminală să fie deviat către lipogeneză pe calea acetil-coenzimei A.

În ceea ce privește cercetările histoenzimatice în sindromul nefrotic la om, acestea sînt puține la număr.

Pedersen și Dalgarad semnalează modificări neînsemnate ale esterazelor, fosfatazei alcaline și ale fosfatazei acide pe biopsii renale provenite de la nefropați diabetici și de la bolnavi cu sindrom nefrotic idiopatic (fig. 42, 43, 44, 45 și 46).

Bjorneboe și colab. evidențiază o scădere a fosfatazei alcaline la nivelul tubului contort proximal.



Fig. 42. — Fosfataza alcalină (metoda Dorfmann-Epstein): reacție pozitivă la nivelul tubilor contorți proximali, localizată la marginea „în perie", ectoplasma apicală a nefrocitelor și conținutul endotubular (nefropatie glomerulară proliferativă, cu sindrom nefrotic).

Grégoire și Gepts găsesc în amiloidoză și într-un caz cu sindrom Kimmelstiel-Wilson o creștere a G-6-PDH și a diaforezelor în glomeruli, concomitent cu o scădere a fosfatazei alcaline în tubi. Autorii notează și o creștere a LDH în glomeruli și tubi și a 5-nucleotidazei, legată de comprimarea glomerulului de depozite de amiloid.

Dubach a studiat puncțiile-biopsii recoltate de la 3 bolnavi cu sindrom nefrotic și le-a comparat valorile activităților enzimatice cu cele înregistrate la 4 martori. Cu ajutorul metodelor histochimice cantitative au fost determinate 5 enzime: fosfataza alcalină, G-6-PDH, LDH, MDH și ICDH în glomeruli, tubii proximali și distali, tubii colectori, arteriole, țesutul capsular și homogenatele renale.

Rezultatele indică o creștere a activității tuturor enzimelor în glomeruli, cu excepția G-6-PDH, a cărei activitate este scăzută. Aceeași creștere a activității enzimatice se observă și la nivelul tubului proximal, cu excepția fosfatazei alcaline.

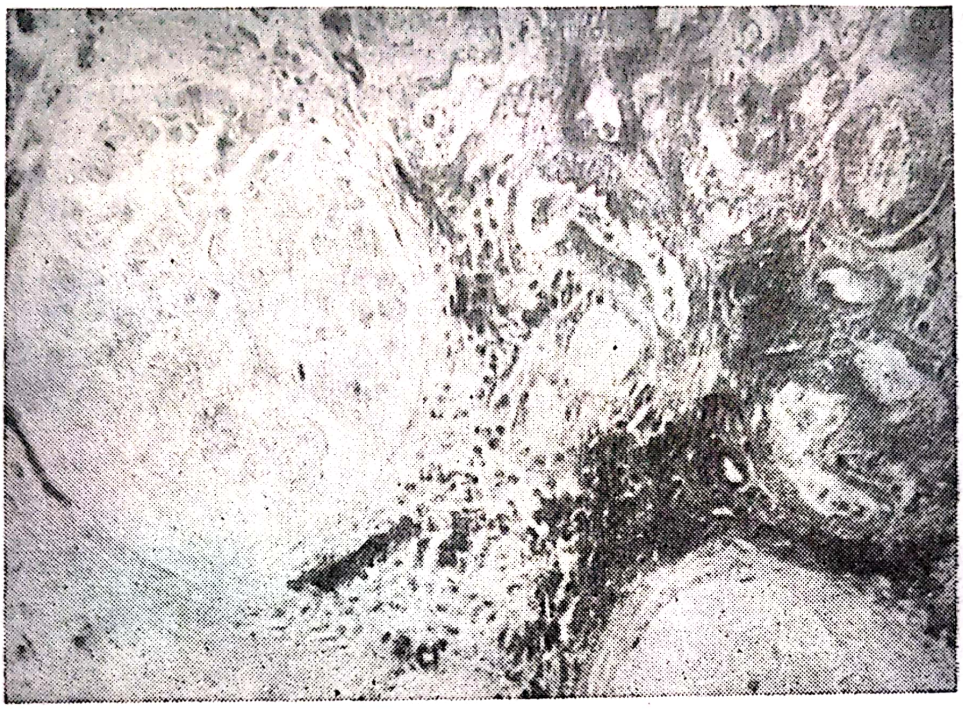


Fig. 43. — Fosfataza alcalină (metoda Dorfmann-Epstein): reacţie enzimatică absentă în glomeruli şi prezentă în conţinutul tubilor contorţi, endoteliul vaselor interstiţiale (nefropatie glomerulară proliferativ-membranoasă, cu sindrom nefrotic).



Fig. 44. — Fosfataza acidă (metoda Gömöri): reacţie fosfatazică prezentă la nivelul tubilor contorţi, în conţinutul tubular (nefropatie glomerulară proliferativă).

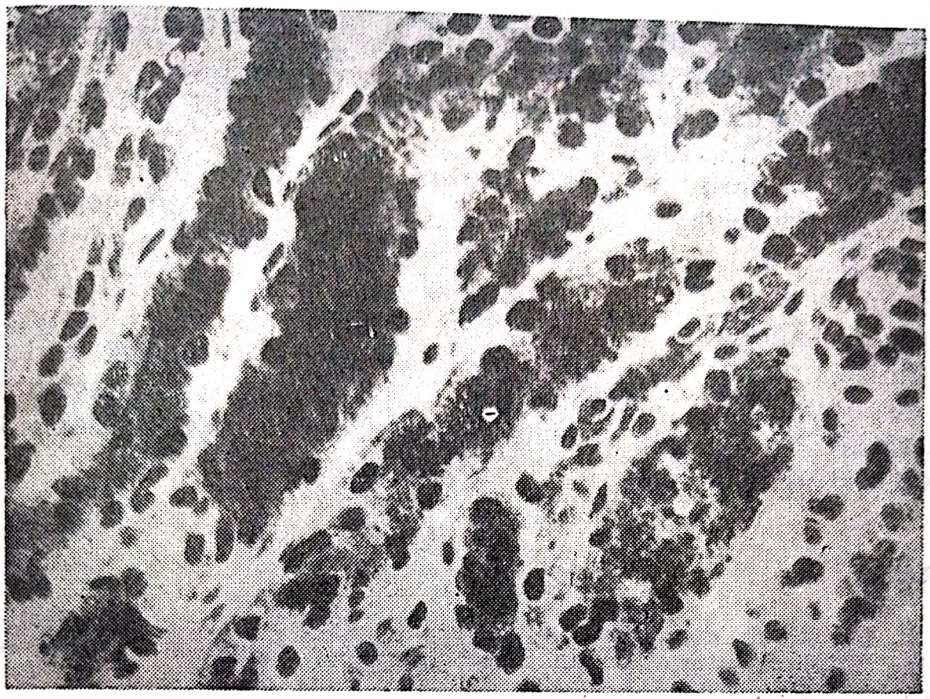


Fig. 45. — Metoda Gömöri: reacţie pozitivă cu aspect granular la nivelul citoplasmei nefrocitelor şi în conţinutul endotubular. La nivelul tubilor cu leziuni degenerative, reacţia enzimatică este pozitivă, cu aspect de *flocculus.*

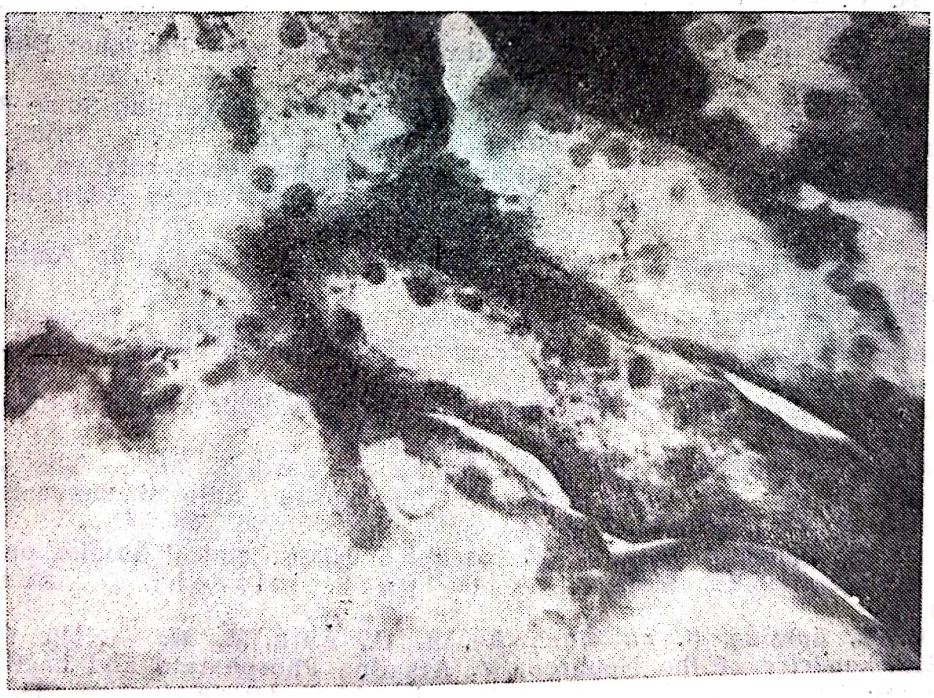


Fig. 46. — Adenozin-trifosfataza (metoda Pedykula-Hermann): reacţie enzimatică intens pozitivă la nivelul membranelor bazale ale tubilor contorţi proximali şi al marginii „în perie"; reacţie medie în citoplasma nefrocitelor.

Pentru cele două enzime ale ciclului acidului citric (MDH și ICDH) s-au obținut valori scăzute numai în tubul distal.

Studiile efectuate de către Pollak și colab., prin metoda cantitativă, pe rinichi, aparținînd unor bolnavi cu lupus eritematos diseminat, evidențiază valori diminuate ale fosfatazei alcaline în tubii proximali și distali și valori normale în glomeruli. Scăderea activității fosfatazei alcaline tubulare nu este legată de gradul leziunilor morfologice.

În cazurile de nefropatie avansată, cu leziuni de tipul glomerulonefritei lupice, s-a observat o creștere a activității LDH, activitate care este în limite normale la bolnavii cu glomerulită lupică. Autorii susțin ipoteza că anomaliile valorice ale LDH ar putea reprezenta dovada unei activități metabolice crescute în nefronii sănătoși, dacă se admite teoria nefronului intact.

BIBLIOGRAFIE

Asworth, C. T., Luibelí, J., Stewart, S. C. — The Fine Structural Localization of Adenasine Triphosphatase in the Small Intestine, Kidney and Liver of the Rat. J. cell. Biol., 1963, 17, 1.

Bjorneboe, M. și colab. — The Nephrotic Syndrome. Histological Changes Ilustrated by Heans of Biopsy of the Kidney, Acta med. scand., 1952, 266, suppl. 233.

Costică, I., Mareș, V. — Modificări histoenzimatice în rinichiul restant după nefrectomie, Chirurgia (Buc.), 1970, 4, 363.

Dubach, H. C., Recant, L. — Enzymatic Activity of the Isolated Glomerulus in Normal and Nephrotic Rats, J. clin. Invest., 1960, 39, 1 364.

Dubach, H. C. — Quantitative histochemie der menschlichen Nephrons. Normale Niere und Nephrotisches Syndrom, Klin. Wschr. 1965, 43, 753.

Dubach, H. C. — The Quantitative Distribution of Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase in the Human Nephron, Experentia (Basel), 1965, 21, 263.

Fischer, R. E., Gruhn, J. — Histochemical Observations Concerning Some Renal Enzymes in Aminonucleoside Nephrosis in Rats, Arch. Path., 1958, 65, 545.

Grégoire, F., Gepts, W. — Altérations enzymatiques glomérulaires et tubulaires observées dans le syndrome néphrotique. În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion & Cie, Paris, p. 1967, p. 339.

Hess, R. — Renal Histochemistry of Oxidative Enzyme Siytems in Aminonucleoside Nephrosis, Amer. J. Path., 1960, 37, 583.

Kissane, J. M. — Quantitative Histochemistry of the Kidney. I. Segmental Distribution of Enzymes in the Renal Proximal Tubules of Rats, J. Histochem. Cytochem., 1961, 9, 578.

Lowry, O. H. — The Quantitative, Histochemistry of the Brain Histological Sympling, J. Histochem, Cytochem., 1953, 1, 420.

Mattenheimer, H., Pollak, V. E., Muehrcke, R. S., Kark, R. M. — The Quantitative Histochemistry of Human Nephron. The Possible Role of Enzymes in Proton and Ammonia Excretion, J. Lab. clin. Med., 1961, 58, 941.

Pedersen, K. J., Dalgaard, O. Z. — Microscopical Histochemical Studies on 50 Human Percutaneus Renal Biopsies, Acta path. microbiol. scand., 1960, 50, 237.

Pollak, V. E., Bonting, S. L., Muehrcke, R. C., Kark, R. M. — The Quantitative Histochemistry of the Nephron. V. Alkaline Phosphatase and Lactic Dehydrogenase Activities in Lupus Nephritis, J. clin. Invest., 1960, 39, 1 394.

Pollak, V. E. și colab. — Alkaline Phosphatase and Lactic Dehydrogenase Activities in Renal Tubular Diseases, J. clin. Invest., 1960, 39, 1 386.

Pollak, V. E., Mattenheimer, H. — Enzyme Activity in the Nephron, Arch. intern. Med., 1962, 109, 473.

Schmidt, H., Dubach, H. C. — Quantitative Histochimie an Nephron, Gustav Fischer, Stuttgart, 1970.

Ştefănescu-Gavăţ, V., Hagi-Paraschiv, A. — L'activité des ATP-ases dans divers types d'artères, Ann. Histochim. 1967, 12, 213.

Ştefănescu-Gavăţ, V., Hagi-Paraschiv, A. — Asupra histochimiei fosfatazelor din rinichiul de şobolan normal, Morfol. norm., şi pat., 1971, 6, 491.

Wachstein, M. — Histochemical Staining Reaction of Normally Functionning and Abnormal Kidney, J. Histochem Cytochem., 1955, 3, 246.

Wajcner, G. — Connaissances actuelles en histoenzymologie au niveau du rein humain normal et pathologique, Rev. franç. Étud. clin. biol., 1968, 13, 442.

Clasificarea bolilor renale

Marea diversitate de forme clinice și morfologice descrise în literatură în ultimele decenii, insuficienta cunoaștere a factorilor etiologici și patogenici implicați în bolile renale au condus la numeroase clasificări după criterii clinice, morfologice, anatomo-clinice, imunohistochimice, patogenice și altele. Chiar în cadrul aceleiași clasificări terminologia variază după criteriile de referință.

Clasificarea clinică prezintă numeroase inconveniente, deoarece unele entități clinice diferite pot să prezinte un tablou lezional asemănător. Pe de altă parte, unele forme clinice bine conturate pot fi corelate cu diferite aspecte histopatologice.

Clasificarea morfologică, bazată pe aspectele calitative și cantitative ale leziunilor, prezintă și ea unele dezavantaje, deoarece un examen biopsic nu surprinde decît un instantaneu în evoluția clinică a unei nefropatii și nu poate exprima întotdeauna ansamblul modificărilor structurale ale parenchimului renal, mai ales în cazul nefropatiilor caracterizate prin leziuni multifocale la nivelul diferitelor structuri. Corelația dintre manifestările clinice și cele morfologice nu este întotdeauna posibilă, dat fiind neconcordanța care apare în unele stadii de evoluție între intensitatea leziunilor și tabloul clinic de boală. La acestea se adaugă și numeroasele sinonime, desemnînd aceleași entități morfologice.

Leziunile glomerulare proliferative descrise în glomerulo-nefritele acute difuze sau focale nu exprimă întotdeauna un proces inflamator acut, ci modificări reactive într-un anumit stadiu de evoluție a unui proces inflamator sau degenerativ; de aceea, eticheta de „acut" sau „cronic" trebuie acordată ținînd seama și de aspectele clinice și evolutive ale fiecărei afecțiuni în parte.

Modificările imunohistochimice și devierile ultrastructurale au fost considerate criterii de clasificare a bolilor renale.

Clasificarea după criterii imunologice, după prezența sau absența imunoglobulinelor la nivelul structurilor glomerulare, prezintă însă unele dezavantaje, deoarece imunoglobulinele de un anumit tip nu corespund decît în rare cazuri unor entități definite din punctele de vedere clinic, anatomic sau etiologic. Pe de altă parte, mecanismele

imunologice sînt mult deviate de interrelaţiile complexe dintre reacţiile inflamatorii şi cele degenerative. În aceste cazuri este greu de stabilit dacă diferitele tipuri de nefropatii sînt urmarea fenomenului imun sau dacă modificările structurale sînt responsabile de răspunsul imunologic.

Devierile ultrastructurale au permis clasificarea glomerulopatiilor în 3 mari grupe: glomerulopatii cu leziuni minime, glomerulopatii proliferative şi glomerulopatii membranoase. Ca şi în microscopia optică, aceste criterii prezintă unele neajunsuri, deoarece aceleaşi aspecte ultrastructurale pot să fie comune unor entităţi clinice diferite sau diferite tipuri de modificări ultrastructurale se pot întîlni în nefropatii glomerulare bine conturate din punct de vedere clinic.

O clasificare mixtă, care ia în considerare marile sindroame clinice, tipul şi natura leziunilor histologice, factorii etiologici — cînd aceştia sînt cunoscuţi —, pare cea mai adecvată, atît pentru uzul clinicianului, cît şi al patologistului. În această clasificare pot fi schiţate, pe baza manifestărilor clinice, a caracterelor morfologice şi a structurilor renale predominant afectate, principale grupe de nefropatii: glomerulare, tubulare, interstiţiale şi vasculare (tabelul II).

Tabelul II

Schemă de clasificare

Glomerulonefrite acute (poststreptococice şi nestreptococice)	— Glomerulonefrita acută difuză (exsudativă, proliferativă, mixtă) — Glomerulonefrita rapid-progresivă — Glomerulonefrita focală şi segmentară
Nefropatii glomerulare membranoase cu sindrom nefrotic	
Nefropatii glomerulare membranoase aparent primitive	— Cu sindrom nefrotic primitiv
Nefropatii glomerulare membranoase asociate diferitelor condiţii patologice (lupus, amiloidoză, diabet, toxemie gravidică şi altele)	— Cu sindrom nefrotic secundar
Glomerulonefrite cronice (primitive şi poststreptococice)	— Nefropatia glomerulară cu „leziuni minime" — Nefropatia glomerulară cu hialinoză focală şi segmentară — Nefropatii glomerulare neproliferative difuze — Nefropatii glomerulare proliferative difuze — Glomerulonefrita cronică — stadiul avansat
Nefropatii tubulare	— Nefropatii tubulare de origine ischemică — Nefropatii tubulare prin nefrotoxine — Nefropatii tubulare prin tulburări metabolice şi obstructive — Nefropatii tubulare displazice (congenitale)

(Continuare *tabelul II*)

Nefropatii interstiţiale	— Pielonefrita acută — Pielonefrita cronică — Nefrita interstiţială acută — Nefritele interstiţiale cronice
Nefropatii vasculare	— Rinichiul din hipertensiunea reno-vasculară de origine extrarenală — Rinichiul din hipertensiunea reno-vasculară de origine intrarenală — Nefroangioscleroza benignă — Nefroangioscleroza malignă — Nefropatia din poliarterita nodoasă — Rinichiul în sclerodermie — Rinichiul în granulomatoza Wegener — Nefropatia prin tromboza venelor renale
Nefropatii neîncadrate	— Nefropatia endemică balcanică — Nefropatia prin radiaţii — Nefropatia din mielomul multiplu — Nefropatia gutoasă — Nefropatia din ciroza hepatică şi altele

Glomerulonefritele

Glomerulonefritele sînt boli ale parenchimului renal care afectează predominant glomerulii, avînd ca factor comun leziuni inflamatorii nespecifice şi nesupurative ale acestor structuri, intricate de obicei şi cu modificări degenerative de diferite tipuri şi intensităţi. Sub această denumire este inclus un mare număr de nefropatii glomerulare de diferite etiologii sau cu o etiologie şi patogeneză obscure.

După extinderea leziunilor inflamatorii, se descriu forme difuze şi focale, iar după durata evoluţiei — acute, subacute şi cronice.

Glomerulonefritele acute

Glomerulonefrita acută difuză

Glomerulonefrita acută (GNA) difuză este în cele mai multe cazuri o afecţiune primară a glomerulilor, determinată de o inflamaţie acută nesupurativă a acestor structuri.

Aproape 2/3 din cazurile de GNA sînt urmarea unei infecţii streptococice cu diferite tipuri nefritogene (glomerulonefrite acute poststreptococice), iar 1/3 nu au aparent la origine o infecţie streptococică (glomerulonefrite acute nestreptococice), în determinismul acestor cazuri intervenind alţi germeni microbieni sau virali din cursul unor boli infecţioase (pneumonie, infecţii stafilococice, febră tifoidă, tifos exantematic, leptospiroza icterohemoragică şi altele). În alte cazuri nu a putut fi evidenţiată nici o etiologie (GNA primitive).

Interpretarea patogenică cea mai plauzibilă pentru glomerulonefrita acută poststreptococică la om este dată de fixarea la nivelul glomerulilor a unor complexe solubile antigen-anticorp, în care antigenul este de origine streptococică. Prezenţa anticorpilor specifici anti-rinichi în serul unor bolnavi cu GNA nu constituie un contraargument, deoarece aceştia pot fi consideraţi ca anticorpi secundari leziunilor renale. Imunofluorescenţa indică în aceste cazuri fixarea de imunoglobuline la nivelul membranelor bazale capilare glomerulare, fapt care constituie un argument în plus pentru natura imunoreactivă a GNA poststreptococice (fig. 47).

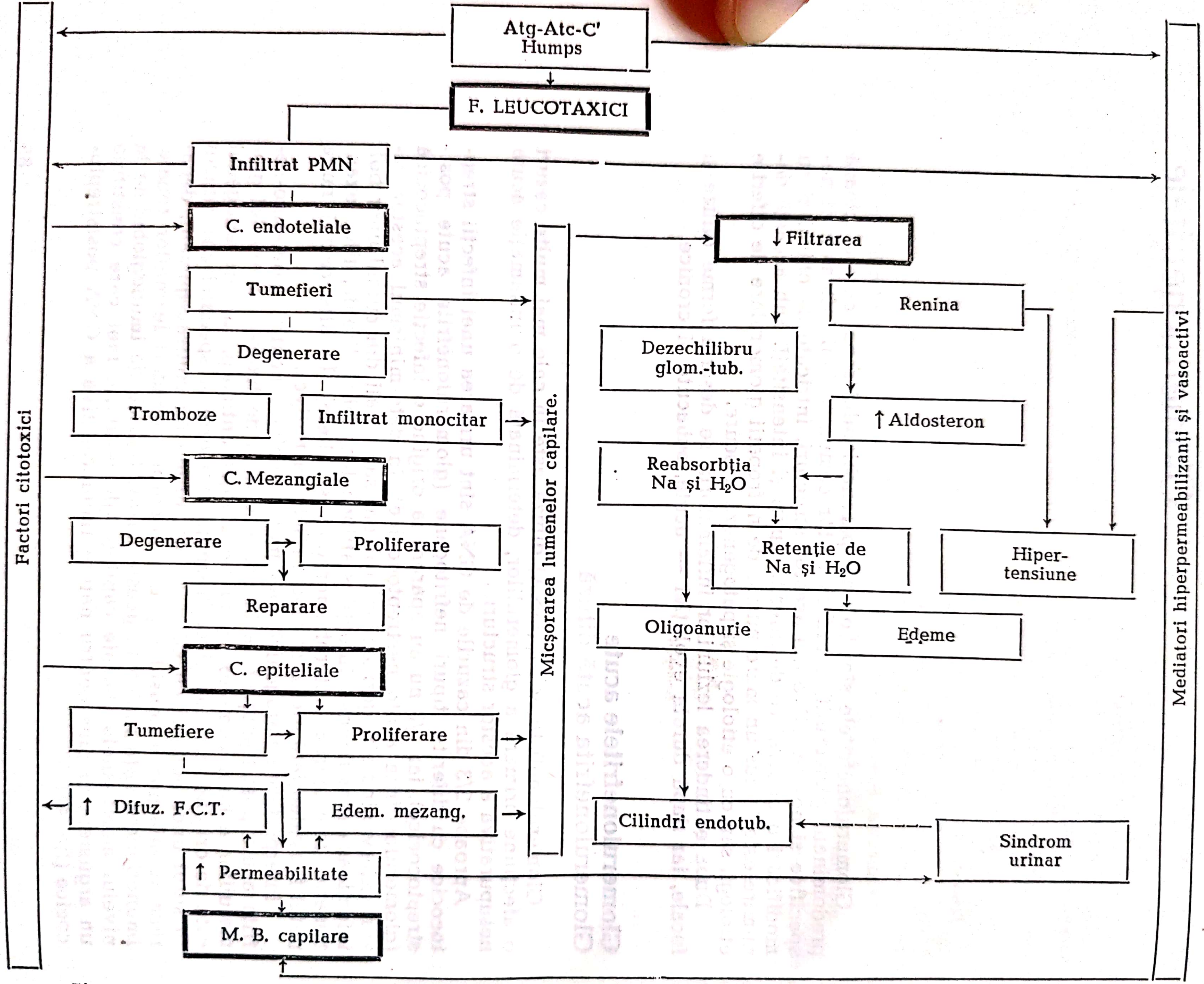


Fig. 47. — Mecanismul patogenic al determinărilor morfofuncționale în glomerulonefrita acută *(GNA)* *(schemă)*.

Biopsia renală este indicată în toate cazurile în care tabloul clinic şi probele funcţionale sînt incerte pentru diagnosticul de GNA, ca şi în formele cu o evoluţie prelungită, fără un deficit marcat al funcţiilor renale.

Biopsia renală efectuată în faza acută a bolii indică o inflamaţie a tuturor glomerulilor, leziunile fiind aproximativ de acelaşi tip şi intensitate (fig. 48).

Glomerulii apar tumefiaţi, cu o creştere marcată a numărului de celule. Hipercelularitatea este realizată de proliferarea celulelor endocapilare şi de infiltratul de polimorfonucleare (fig. 49). Cele mai multe biopsii obţinute în primele 6 săptămîni de la debutul clinic al GNA poststreptococice, evidenţiază un răspuns proliferativ endocapilar, cu rare celule inflamatorii în glomeruli (glomerulonefrită acută proliferativ-primară sau proliferativ-pură (fig. 50). În alte cazuri predomină infiltratul de polimorfonucleare (glomerulo-nefrita exsudativă primară) (fig. 51). În formele severe, leziunile proliferative şi exsudative apar asociate cu tromboze capilare (fig. 52), necroze lobulare, proliferarea celulelor extracapilare, cu formarea de semilune.

Modificările structurale ale glomerulilor observate în microscopia electronică corespund celor descrise în microscopia optică, cu unele detalii sau aspecte în plus. Celulele endoteliale sînt tumefiate, vacuolizate, cu obliterarea parţială a lumenului capilar (fig. 53). În zonele de hipercelularitate *lamina densa* apare îngroşată neregulat şi este presărată înspre versantul extern (subepitelial) cu depozite dense protuberanţiale (*humps*-uri) neargirofile, acoperite de citoplasma celulelor podocitare (fig. 54). Cînd sînt mai abundente, devin vizibile şi în microscopia optică prin coloraţia PAS, hematoxilină Heidenhain. Sînt prezente atît în formele proliferative, cît şi în cele exsudative de GNA poststreptococice. Apar mai abundente la copil, decît la adult şi mult mai frecvente pe materialul de biopsie obţinut la 2—3 săptămîni de la debutul bolii. Depozitele protuberanţiale au o mare tendinţă la rezoluţie şi dispar în aproximativ 6 săptămîni de la debutul fazei acute.

Depozitele protuberanţiale (*humps*-uri) seamănă foarte mult cu cele din nefrita experimentală la iepure, realizată prin injecţii repetate de heteroproteine. Atît în modelele experimentale, cît şi la om pare să reprezinte complexe antigen-anticorp. În imunofluorescenţă s-a demonstrat conţinutul bogat al acestor depozite de IgG şi β_1C-globulină (fig. 55). Celulele endocapilare proliferate sînt separate între ele prin depozite amorfe, care au în general aceeaşi densitate electronică ca şi *lamina densa* şi care sînt delimitate de citoplasma celulelor proliferate sau a celulelor inflamatorii.

Depozite similare se pot găsi şi subendotelial sau în regiunea intercapilară. Natura acestor materiale amorfe nu se cunoaşte. S-a sugerat că ar conţine complexe antigen-anticorp, fibrină sau derivaţi ai fibrinei. Procesele podocitare sînt în general intacte, cu excepţia unor mici zone de fuziune. Celulele podocitare apar tumefiate, cu dilatarea reticulului endoplasmatic.

După caracterul dominant al reacţiilor inflamatorii la nivelul glomerulilor, se descriu 3 forme histologice de glomerulonefrite acute:

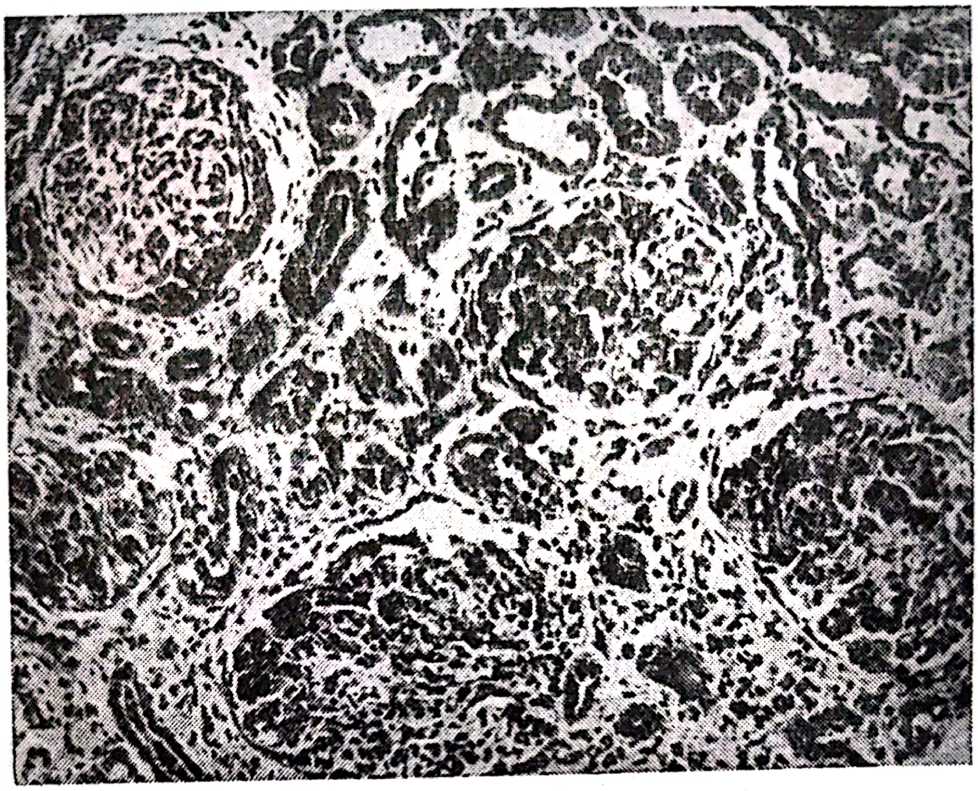


Fig. 48. — Glomerulonefrita acută: inflamaţia tuturor glomerulilor, cu leziuni glomerulare de acelaşi tip şi intensitate (col. HE×100).

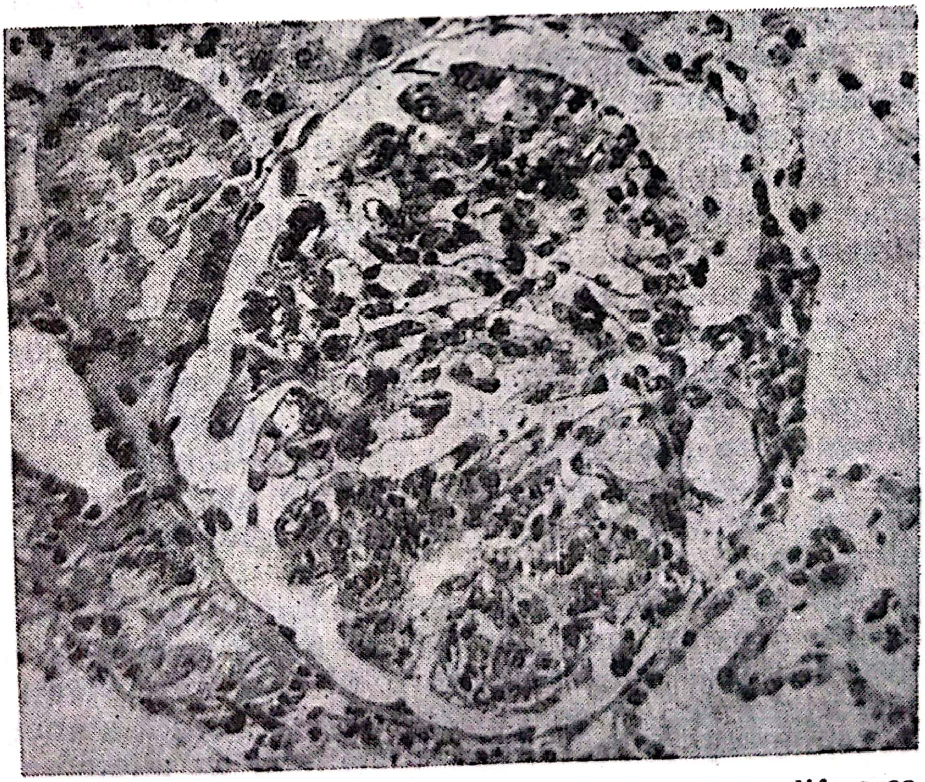


Fig. 49. — Hipercelularitate glomerulară prin proliferarea celulelor endocapilare şi prin infiltratul de polimorfonucleare (col. HE×100).

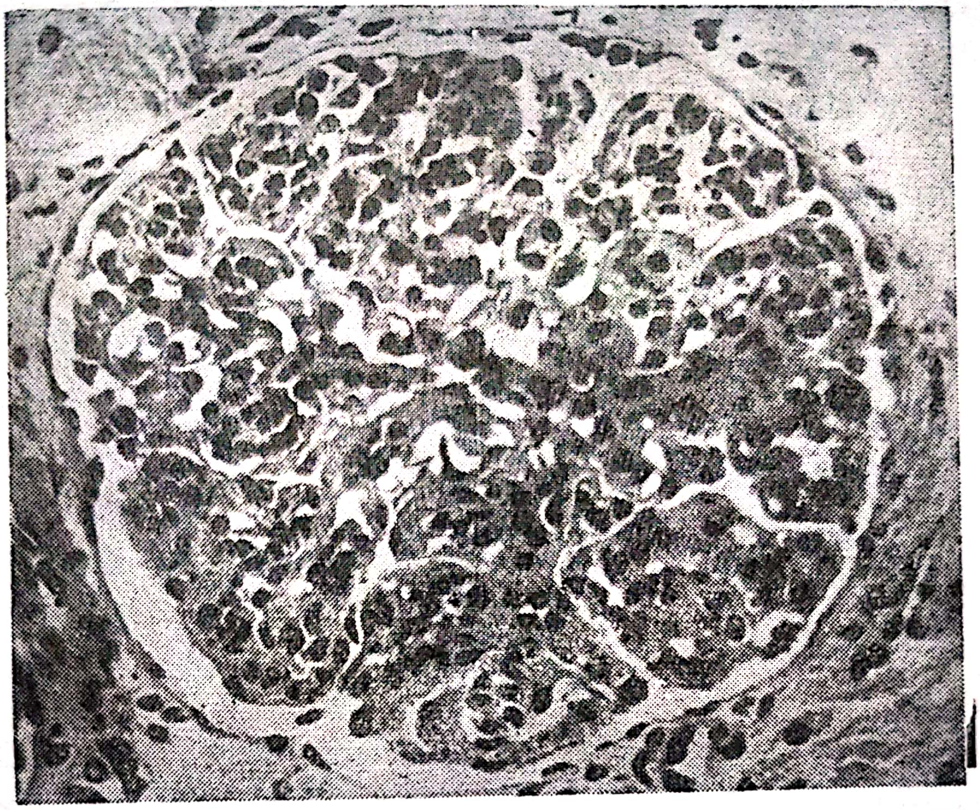


Fig. 50. — Hipercelularitate prin proliferarea celulelor endocapilare (proliferativ-pură) (col. HE×100).

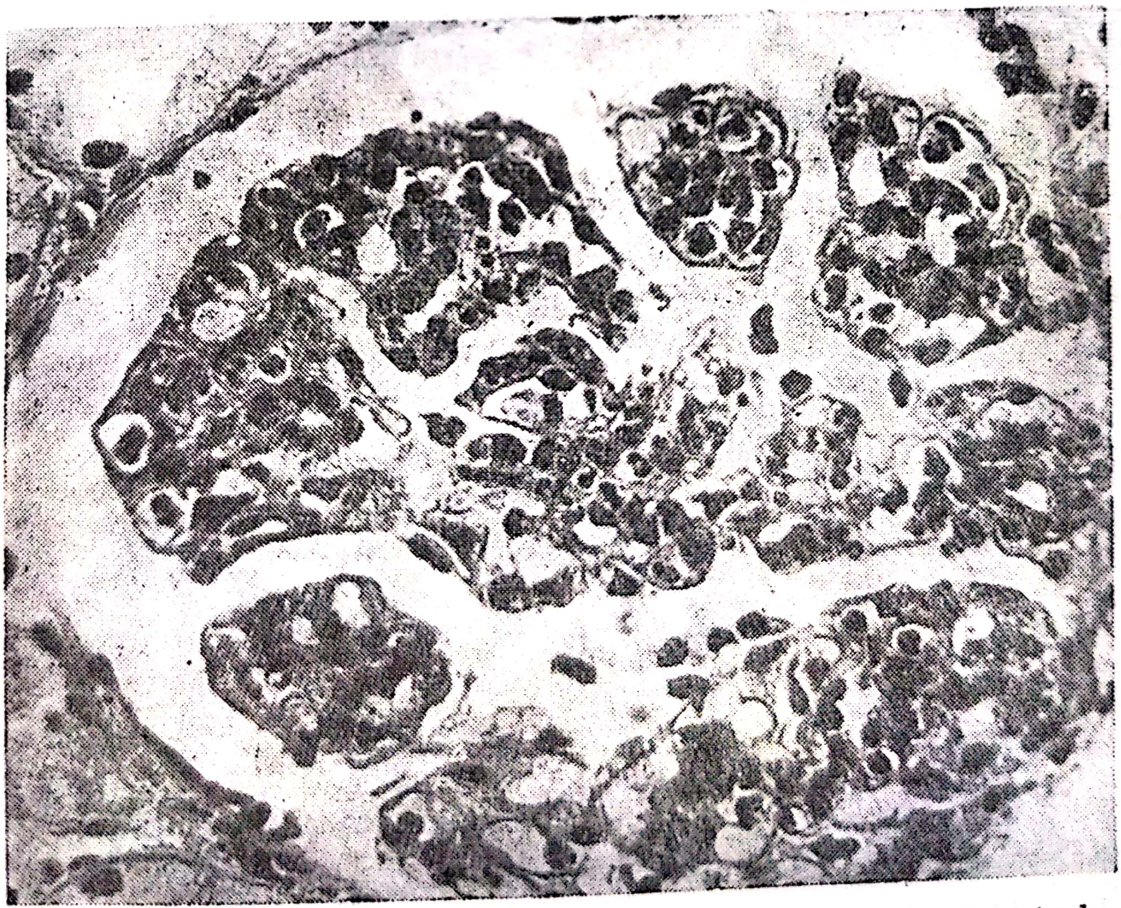


Fig. 51. — Glomerulită exsudativă cu infiltrat predominant de polimorfonucleare (col. HE×100).



Fig. 52. — Trombi de fibrină intracapilari (col. Weighert×400).

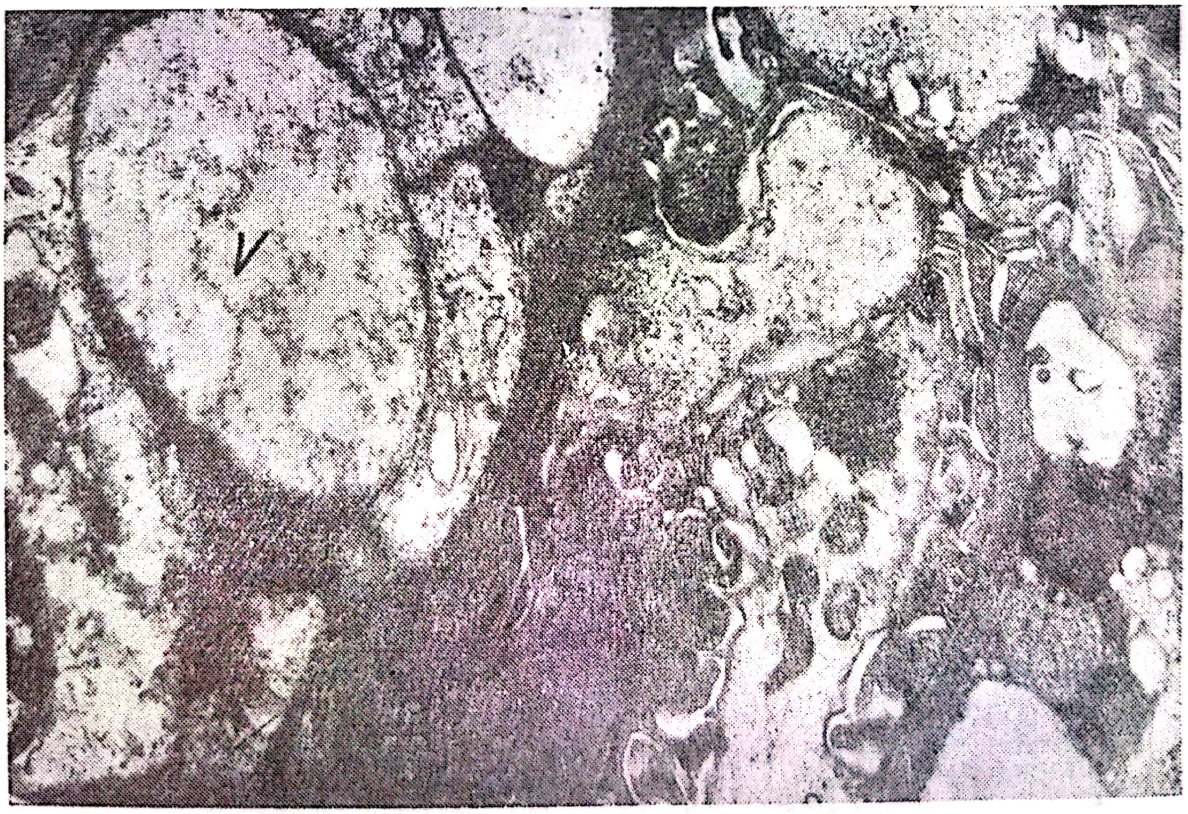


Fig. 53. — Tumefierea și vacuolizarea *(V)* celulelor endoteliale, cu obliterarea lumenului capilar (microscopie electronică; × 22 885).

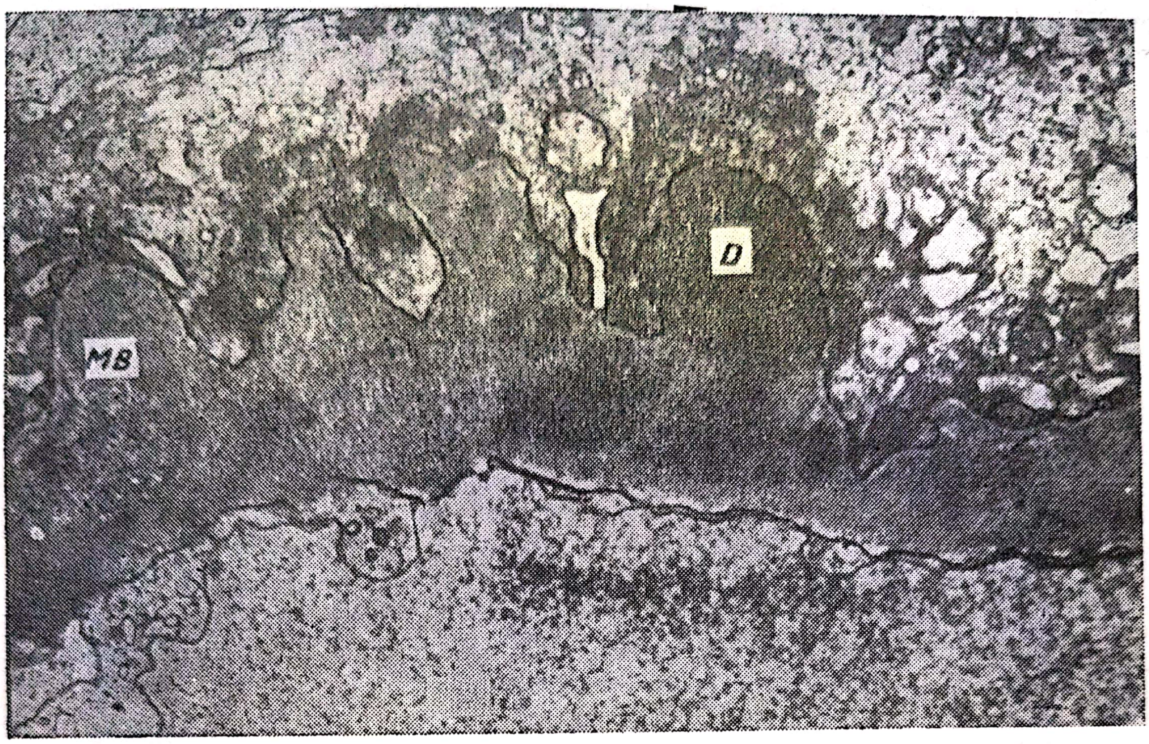


Fig. 54. — Depozite dense *(D)* protuberanțiale *(humps)* pe versantul extern al membranei *(MB)* bazale (microscopie electronică; × 11 300).

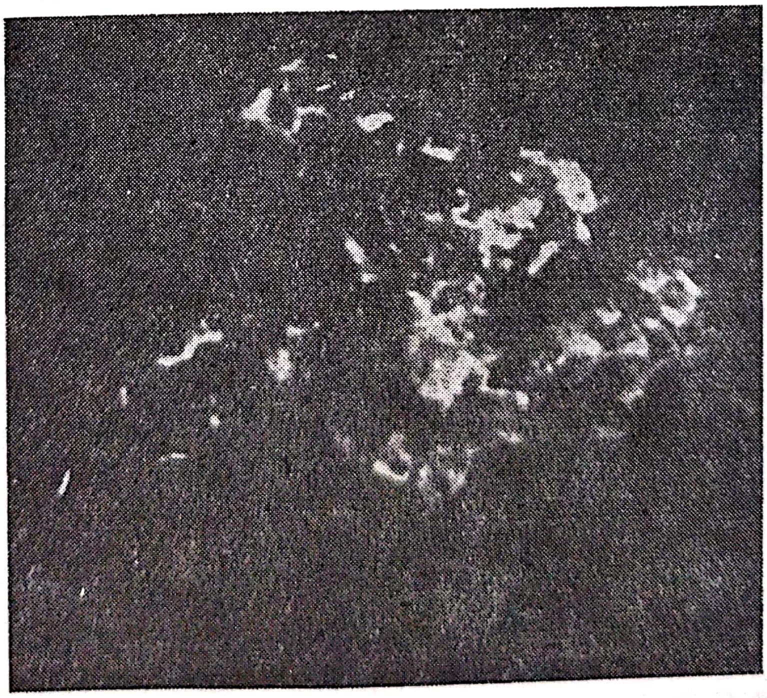


Fig. 55. — Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină (imunofluorescență × 200).

proliferativă, exsudativă, proliferativ-exsudativă. Această clasificare este arbitrară, deoarece unele aspecte lezionale din aceste forme pot să corespundă unor etape diferite de evoluţie a bolii. Recunoaşterea acestor aspecte rămîne totuşi utilă pentru stabilirea evoluţiei şi prognosticului clinic.

GNA exsudativă. În GNA exsudativă aspectul dominant îl constituie inflamaţia exsudativă a glomerulilor. Proliferarea celulelor endo-

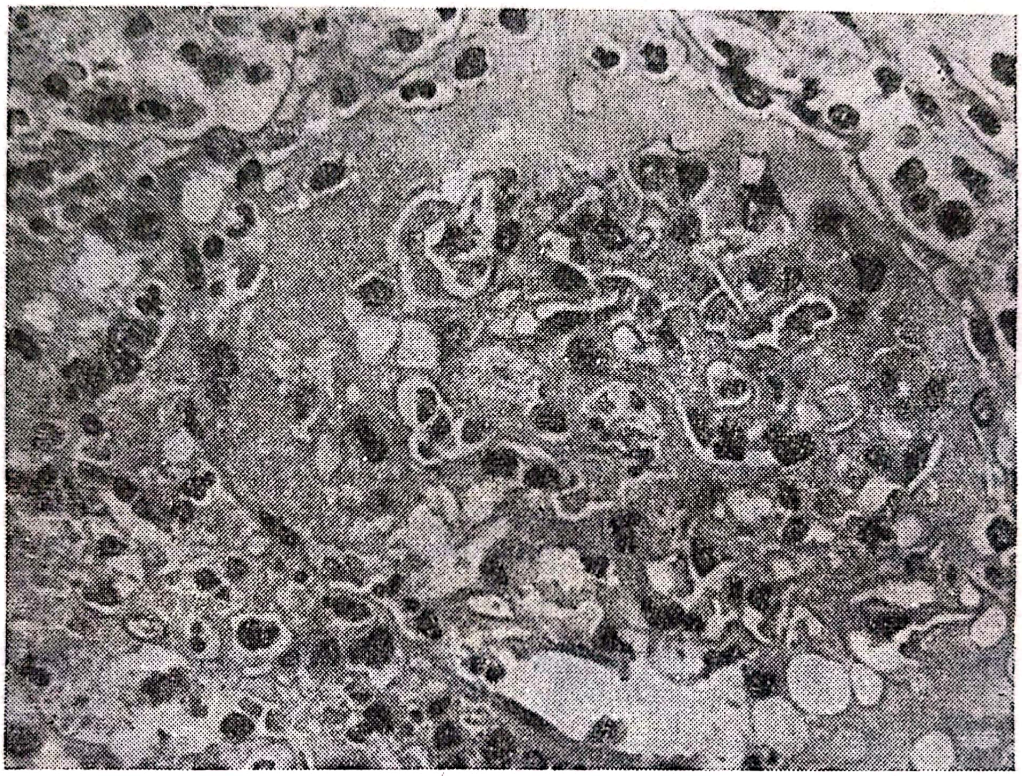


Fig. 56. — Glomerulită exsudativă cu infiltrat de polimorfonucleare şi exsudat proteic în spaţiul mezangial şi în spaţiul de filtrare (col. HE×400).

capilare este de obicei discretă, iar aspectul de hipercelularitate este dat de infiltratul de polimorfonucleare şi monocite din capilarele glomerulare (fig. 56). Spaţiul mezangial este lărgit prin exsudatul inflamator (glomerulită exsudativă intercapilară). În cazurile severe se pot asocia necroze de anse capilare, cu bogat infiltrat de polimorfonucleare, microtromboze cu depozite de fibrină subendoteliale sau în spaţiul de filtrare şi proliferarea celulelor extracapilare cu un caracter focal sau difuz, marcînd trecerea către o glomerulonefrită rapid-progresivă.

GNA proliferativă. GNA proliferativă se caracterizează prin proliferarea moderată sau marcată a celulelor endocapilare, îndeosebi a celulelor mezangiale (glomerulită proliferativă endocapilară sau intercapilară pură) (fig. 57). Numărul de celule proliferate este mai mare în zona centrolobulară, determinînd tumefierea lobulilor şi aspectul „în măciucă" al acestora. Membrana bazală a capilarelor periferice apare în general de grosime normală. Gradul de hipercelularitate endocapilară variază de la un glomerul la altul, dar celulele sînt de acelaşi tip.

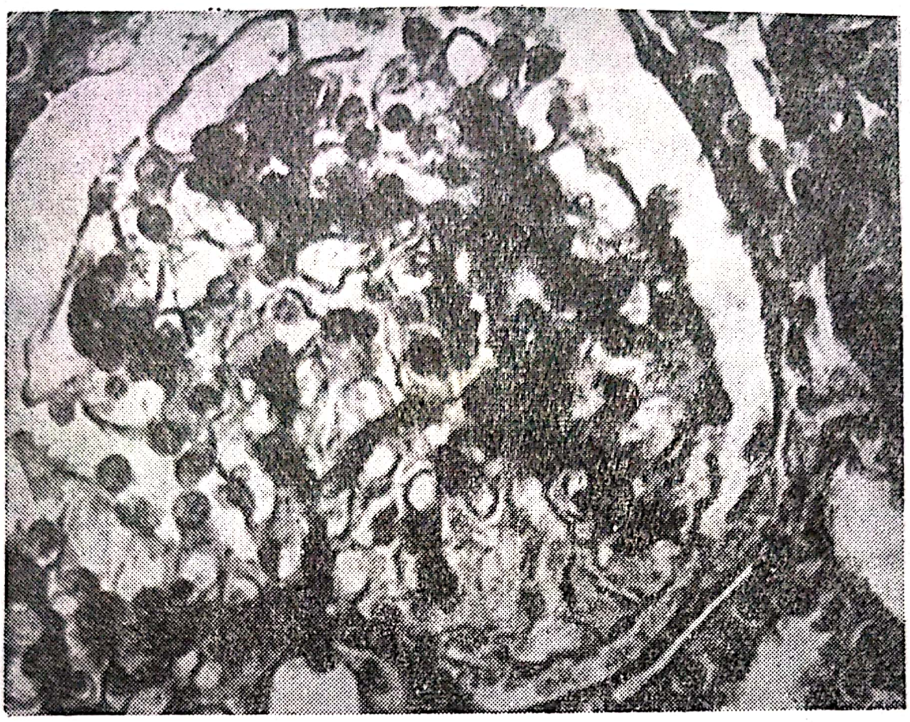


Fig. 57. — Glomerulită proliferativă intercapilară, cu proliferarea celulelor mezangiale: pereţii capilarelor glomerulare, de grosime normală (col. HE×400).

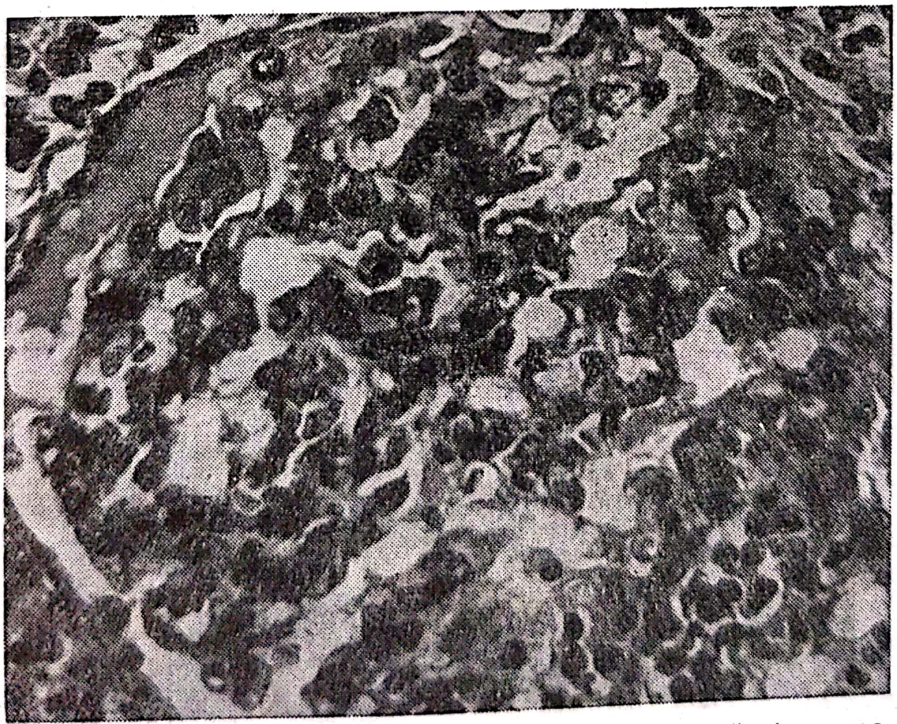


Fig. 58. — Glomerulită proliferativ-exsudativă cu lărgirea spaţiului mezangial şi exsudat proteic în spaţiul de filtrare (col. HE×600).

În unele cazuri și în unii glomeruli, proliferarea este mixtă — endo- și extracapilară. În microscopia electronică se găsesc depozite dense protuberanțiale (*humps*-uri), care uneori, prin abudența lor, pot să devină vizibile și în microscopia optică.

GNA proliferativ-exsudativă. GNA proliferativ-exsudativă (mixtă) prezintă histologic, leziuni asociate de tip exsudativ și proliferativ (fig. 58 și 59). Spațiul mezangial este lărgit, edemațiat, populat cu leucocite



Fig. 59. — Infiltrat de polimorfonucleare *(Pn)*, cu obliterarea lumenului capilar (microscopie electronică; × 22 885).

și celule mezangiale proliferate. La aceste modificări se pot adăuga tromboze intracapilare, cu depozite de fibrină pe suprafața endoteliului și proliferarea celulelor extracapilare.

Modificările tubulo-interstițiale în GNA. Modificările tubulare sînt minime. În segmentele distale și proximale se găsesc ocazional eritrocite sau cilindri eozinofili în lumen. În cazurile cu proteinurie, apar picături hialine în epiteliul tubilor proximali. În

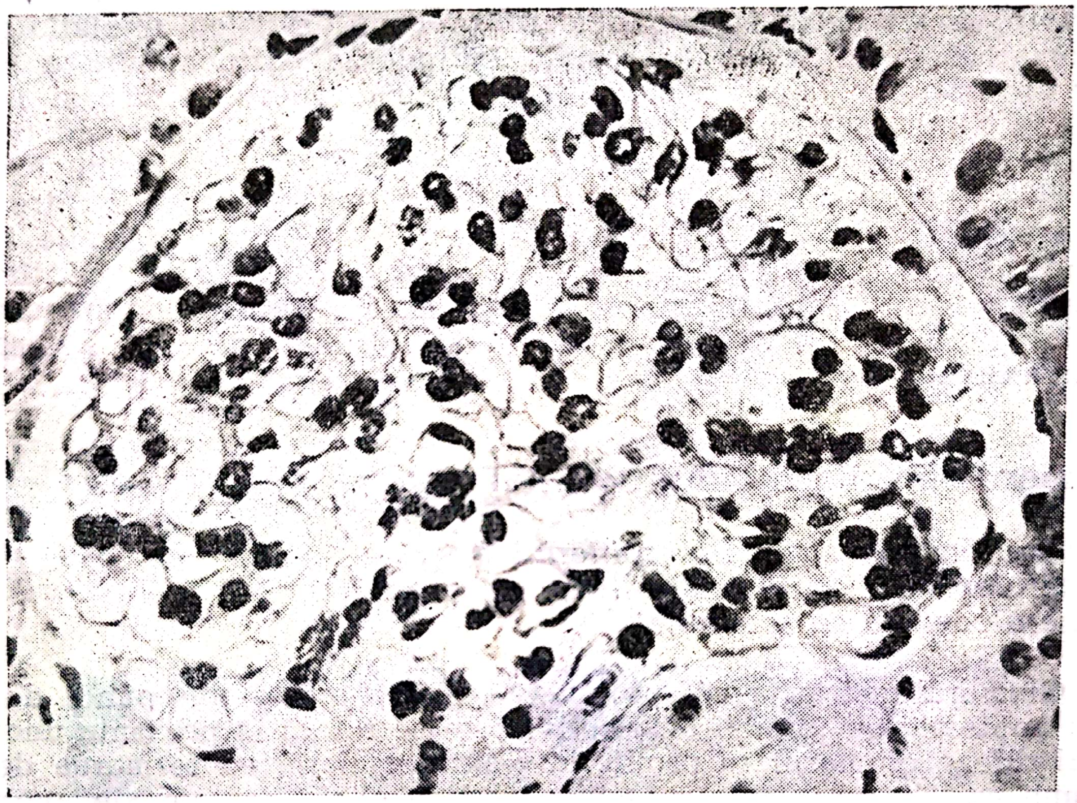


Fig. 60. — Discretă hipercelularitate mezangială în GNA, în cursul rezoluției lente a leziunilor (după 3 luni) (col. HE×600).

formele severe se întîlnesc focare de degenerescență și necroze epiteliale, cu dilatarea segmentelor distale sau proximale. În interstițiu se remarcă diferite grade de edem, mai ales în jurul glomerulilor, cu reacții inflamatorii exsudative. Infiltratul inflamator interstițial este inconstant în formele ușoare. În formele severe de GNA, intenstițiul prezintă un edem marcat difuz cu infiltrat de polimorfonucleare și monocite, adesea cu o topografie perivasculară.

Intensitatea leziunilor tubulo-interstițiale constituie un factor de agravare a evoluției clinice.

Evoluția leziunilor din GNA. Evoluția unei GNA este condiționată de intensitatea și extinderea leziunilor exsudative și proliferative la nivelul glomerulilor și structurilor tubulointerstițiale. Principalele posibilități evolutive sînt: vindecarea completă și definitivă; evoluție rapid-progresivă; trecerea către cronicizare; sechele și recidive.

În marea majoritate a cazurilor de GNA leziunile histologice evoluează către rezoluţie şi vindecare. Infiltratul inflamator dispare în cîteva săptămîni de la debutul bolii. Celulele mezangiale proliferate persistă o perioadă mai lungă de timp, chiar şi la bolnavii care prezintă vindecare clinică, numărul lor scăzînd progresiv. Hipercelularitatea mezangială, cu rare excepţii, anticipează un proces de rezoluţie şi vindecare lentă (fig. 60). Leziunile histologice severe şi active, ca necrozele de anse capilare, trombozele intracapilare, proliferarea extracapilară, infiltratul masiv de polimorfonucleare, precedă de obicei evoluţia către o glomerulonefrită rapid-progresivă. Extinderea extracapilară a leziunilor proliferative constituie un element de gravitate clinică şi anatomică. În alte cazuri, unele leziuni active rămîn staţionare sau pot să persiste o lungă perioadă de timp, indicînd o progresiune clinică către cronicizare. Evoluţia îndepărtată a GNA, adică riscul trecerii către cronicizare, rămîne marea problemă a acestei afecţiuni. Leziunile inflamatorii cu caracter alternativ sau cu o rezoluţie incompletă şi întîrziată merg către organizare, cu formarea de cicatrice fibroase permanente la nivelul glomerulilor, asociate sau nu cu leziuni active persistente şi nevindecate.

Glomerulonefrita rapid-progresivă

(glomerulonefrita subacută proliferativă,
glomerulonefrita acută progresivă,
glomerulonefrita cu semilune)

Glomerulonefrita rapid-progresivă (GNRP) este din punct de vedere anatomic un termen descriptiv, care se referă la prezenţa unor leziuni difuze glomerulare proliferativ-extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale, iar din punct de vedere clinic corespunde evoluţiei progresive şi severe a unei glomerulonefrite acute cu insuficienţă renală ireversibilă.

Această formă de glomerulonefrită ar fi produsă, ca toate glomerulonefritele difuze postinfecţioase acute, printr-un mecanism imunologic. Histologic, principalele modificări inflamatorii apar predominant la nivelul glomerulilor, cu interesarea atît a ghemului capilar, cît şi a capsulei Bowman.

Glomerulii sînt tumefiaţi cu proliferare celulară şi o hipercelularitate asemănătoare cu cea din glomerulonefrita acută, dar mai puţin pronunţată şi mai neregulată (fig. 61). Desenul lobular este accentuat, cu lărgirea spaţiului mezangial şi creşterea populaţiei celulare în zona centrală a lobulilor, prin proliferarea celulelor endocapilare (predominant mezangiale). Infiltratul de polimorfonucleare este prezent în grade variabile. Focare de necroză şi cicatrice fibroase sînt frecvent întîlnite la nivelul glomerulilor (fig. 62). În vecinătatea focarelor de necroză se remarcă proliferarea celulelor mezangiale şi, inconstant, celule gigante multinucleate. Capilarele sînt colabate sau obliterate prin lărgirea spaţiului mezangial, tumefierea celulelor endoteliale şi trombozele intraca-

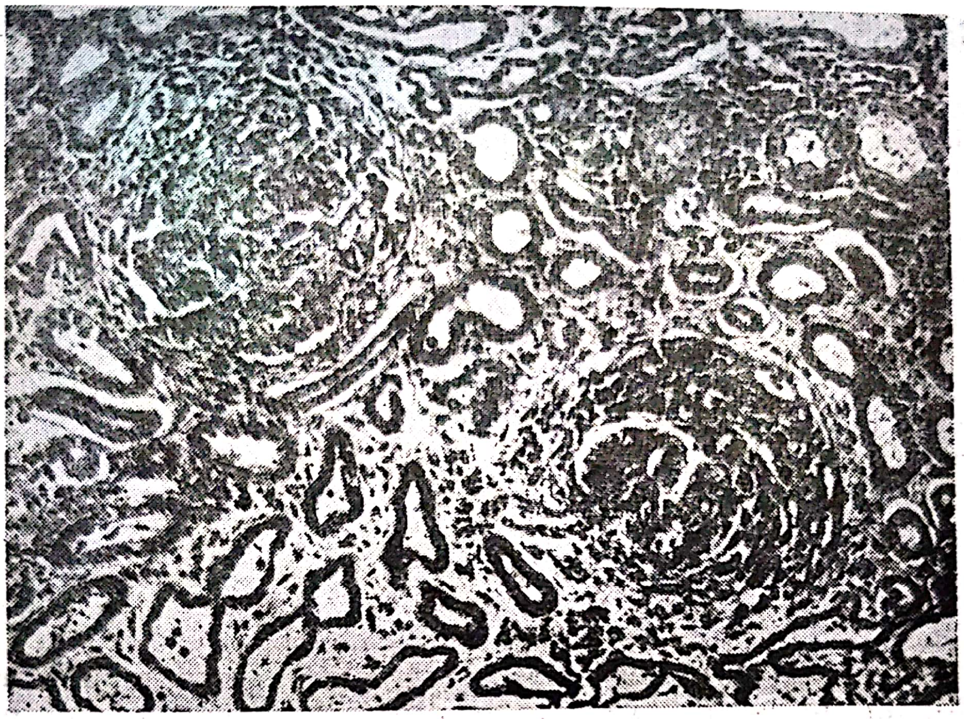


Fig. 61. — Glomerulită proliferativă endo- şi extracapilară, cu afectarea tuturor glomerulilor şi formarea de semilune epiteliale, atrofii inegale ale tubilor (col. HE×100).



Fig. 62. — Glomeruli cu cicatrice fibrohialine la nivelul anselor capilare şi persistenţa unor focare de hipercelularitate (col. HE×400).

pilare. În spațiul de filtrare se găsesc frecvent eritrocite, granulocite, fibrină, material proteic. Membrana bazală capilară apare în microscopia electronică îngroșată neregulat, cu mici depozite electronodense în poziție subendotelială și în mezangiu. În imunofluorescență s-au pus în evidență depozite de IgG și β_1C-globulină cu o distribuție liniară de-a lungul membranei bazale capilare (fig. 63), asemănătoare cu cea observată în sindromul Goodpasture, fapt care sugerează rolul unor anticorpi anti-MBG în mecanismul patogenic al acestei boli.

Modificările capsulei Bowman sînt marcate de proliferarea celulelor parietale ale capsulei, cu formarea de semilune epiteliale (fig. 64). Semilunele epiteliale, dispuse în mai multe straturi, pot umple complet spațiul de filtrare, cu obliterarea virtuală a acestui spațiu. Mitozele sînt frecvent întîlnite în semilunele epiteliale. Cele mai multe semilune sînt recente, un număr redus prezentînd aspecte de organizare și colagenizare. Hiperplazia celulelor capsulare este extinsă la un mare număr de glomeruli (peste 70% din populația glomerulară), constituind un aspect histologic caracteristic pentru diagnosticul de GNRP. Semilunele epiteliale se pot întîlni și în alte nefropatii, dar sînt în general mai mic, cu un caracter focal (cu afectarea unui număr redus de glomeruli), iar glomerulii prezintă modificările structurale corespunzătoare tipului de nefropatie. S-a putut stabili un raport direct între numărul de glomeruli cu semilune epiteliale și severitatea manifestărilor clinice; cu timpul sau într-un stadiu precoce, semilunele epiteliale suferă un proces de organizare fibrocolagenă (semilune fibrozate). Semilunele dispuse în straturi paralele devin separate prin fibre de colagen, iar cu timpul sînt înlocuite prin benzi de colagen, în grosimea cărora se mai recunosc resturi de nuclei sau nuclei picnotici. Acest aspect trebuie deosebit de îngroșarea fibroasă a capsulei sau de fibroza periglomerulară din unele nefropatii. Membrana bazală capsulară tinde să dispară, iar glomerulul își pierde delimitarea față de țesutul interstițial din jur. Cicatrizarea leziunilor endo- și extracapilare transformă glomerulii în mase sferice omogene acelulare sau cu resturi de nuclei, care se colorează difuz prin colorația PAS.

Histogeneza semilunelor epiteliale. Formarea semilunelor epiteliale este precedată de tumefierea celulelor capsulare. Acestea proliferează, devin de formă cuboidală, cu o citoplasmă palidă, săracă în organite și cu un conținut bogat în glicocen. Hiperplazia celulelor epiteliale realizează o structură multistratificată, care umple spațiul de filtrare. Celulele se găsesc în strîns contact una cu alta. În anumite condiții (glomerulonefrita acută, insuficiența renală acută de diverse cauze), în spațiul de filtrare se întîlnesc celule pseudoepiteliale, care mimează structura semilunelor epiteliale, oferind aspectul de „tubularizare". Apariția acestor modificări este cu totul diferită de cea din glomerulita extracapilară cu semilune. Se consideră că sînt de origine tubulară, printr-un reflux intracapsular al epiteliului tubului proximal.

Formarea semilunelor epiteliale se pare că este stimulată de precipitate proteice și de fibrină în spațiul de filtrare. Alți stimuli asemănători pot fi hematiile dezintegrate și necroza anselor capilare perife-



Fig. 63. — Depozite de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranelor bazale capilare (imunofluorescență×400).



Fig. 64. — Glomerulită proliferativă extracapilară cu semilune epiteliale dispuse în mai multe straturi, cu obliterarea spațiului de filtrare (col. HE×600).

rice. Datele de microscopie electronică par să confirme că exsudatul fibrinos intracapilar sau din spaţiul Bowman determină, în timp, popularea spaţiului de filtrare cu celule epiteliale, fibroblaşti, fibre de colagen.

Modificările tubulo-interstiţiale şi vasculare. Tubii prezintă diferite grade de atrofie, mergînd pînă la completa lor dispariţie, probabil ca urmarea directă a ischemiei glomerulare. În epiteliul tubilor restanţi se găsesc picături hialine şi focare de necroză, mai frecvent observate în segmentul proximal. În lumenul sistemului tubular se evidenţiază cilindri eozinofili, hematii (mai ales în tubii colectori) şi infiltrat leucocitar. Interstiţiul este sediul unui edem difuz şi al unor focare de fibroză precoce. Infiltratul inflamator format din limfoplasmocite, granulocite şi macrofage este destul de bogat, cu o distribuţie difuză în grosimea interstiţiului edemaţiat. Vasele intrarenale, îndeosebi arterele interlobulare, prezintă diferite grade de îngroşare colagenă a intimei şi, inconstant, necroze arteriolare.

Glomerulonefritele focale

Glomerulonefrita focală este o entitate histologică, în care leziunile interesează numai o parte din populaţia glomerulară (leziuni focale) şi numai anumite segmente sau lobuli dintr-un glomerul (leziuni segmentare). Factorii etiologici şi mecanismele patogenice pot fi extrem de diverse. În unele cazuri glomerulonefrita focală reprezintă o entitate anatomo-clinică independentă (GN focală primară), iar în alte cazuri leziunile renale sînt în relaţie cu o boală definită (endocardita bacteriană subacută, L.E.D., purpura Schönlein-Henoch, sindromul Goodpasture şi altele). Apariţia unei glomerulonefrite focale în cursul unor nefropatii glomerulare prin mecanisme imunoactive sugerează rolul reacţiilor imunologice în geneza leziunilor.

Practica biopsiei renale a demonstrat că nu există o delimitare netă între nefrita difuză şi cea focală. Sînt glomerulonefrite care prezintă, alături de glomeruli normali, şi glomeruli cu leziuni difuze şi segmentare. Biopsiile iterate au arătat că unele nefrite focale, prin extinderea leziunilor, pot evolua către o nefrită difuză, şi că o nefrită difuză care este în curs de vindecare trece printr-o fază evolutivă în care rezoluţia şi organizarea reacţiilor inflamatorii sînt inegale şi în care leziunile apar focale sau segmentare. Indiferent de denumirea adoptată, din punct de vedere clinic este foarte important să se ştie dacă leziunile glomerulare interesează numai o parte sau totalitatea glomerulilor.

Glomerulonefrita focală primară. Tabloul lezional în glomerulonefrita focală este divers şi nespecific, în funcţie şi de condiţiile etiologice în care se dezvoltă, de caracterul acut sau cronic al procesului inflamator. Histologic, numărul glomerulilor alteraţi variază de la caz la caz şi la nivelul aceluiaşi glomerul leziunile sînt cantonate adesea la 1—2 lobuli. Leziunile glomerulare focale şi segmentare pot avea un caracter proliferativ, exsudativ, membranos şi necrotizant (fig. 65). Modificările proliferative sînt cele mai frecvente, avînd o localizare de

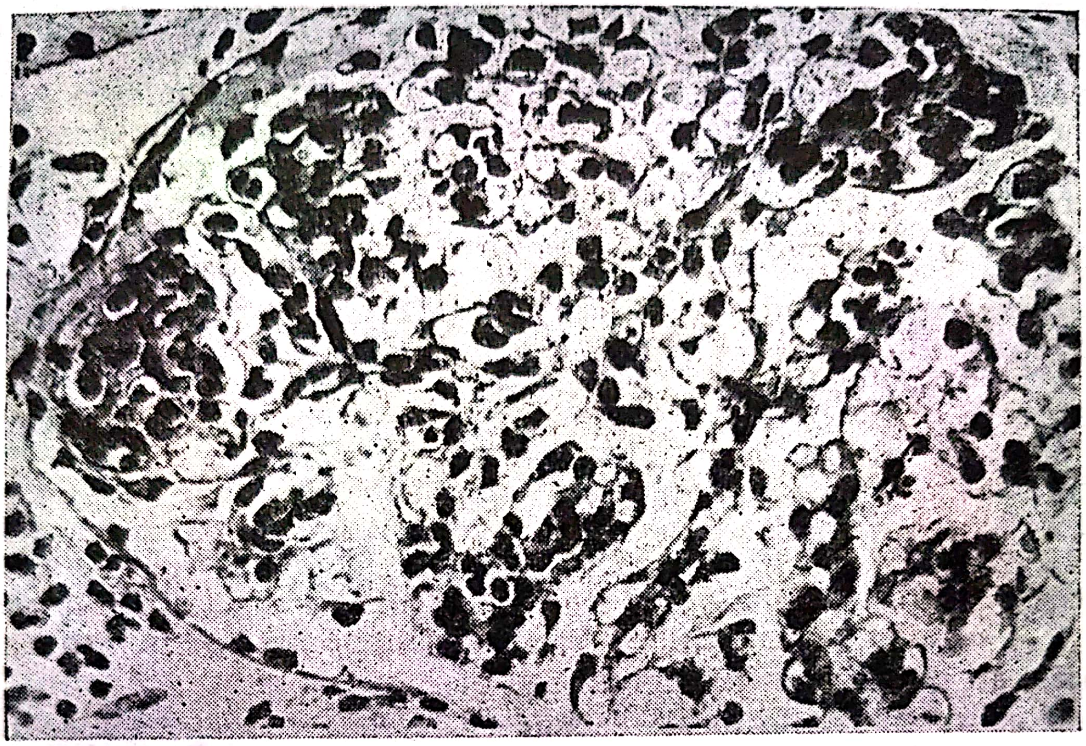


Fig. 65. — Leziuni segmentare exsudative cu localizare la periferia lobulilor (col. HE×600).

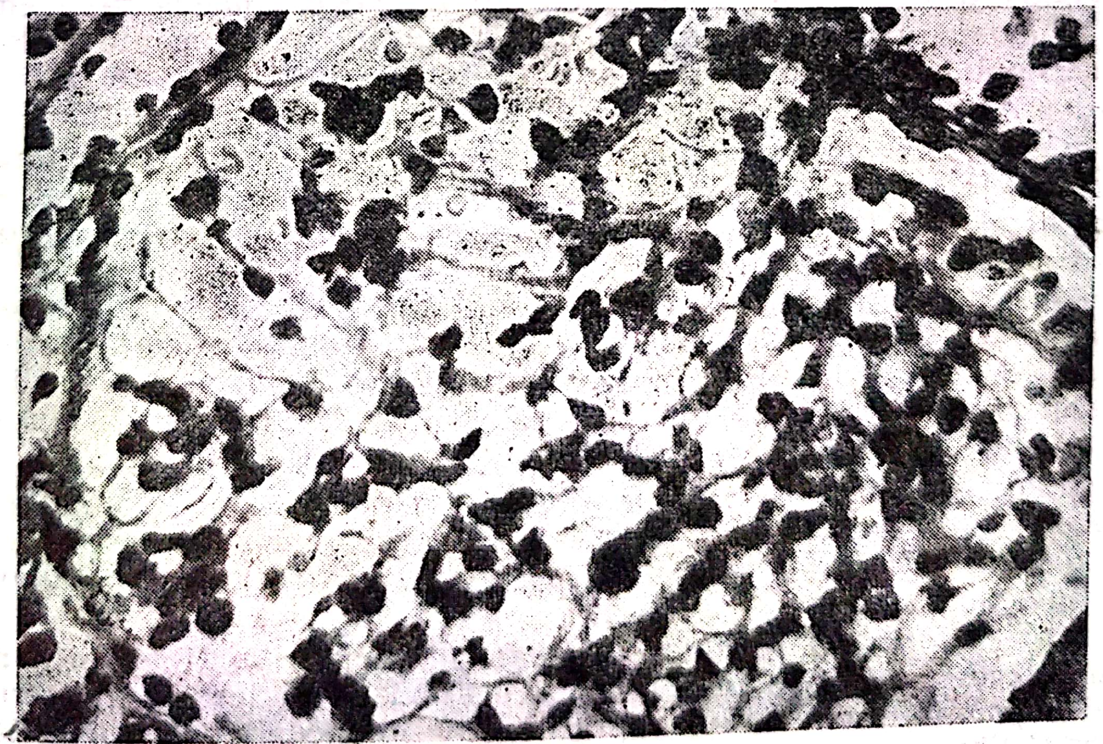


Fig. 66. — Focare de proliferare endocapilare cu localizare la periferia lobulilor (col. HE×600).

obicei la periferia lobulului (spre deosebire de hipercelularitatea mezangială din glomerulonefrita acută difuză) (fig. 66). Focarele proliferative pot fi independente sau asociate cu necroze, tromboze intracapilare și semilune epiteliale. Necrozele sînt de obicei prezente în porțiunea periferică a 1—2 lobuli, spre deosebire de necrozele segmentare din hipertensiunea malignă, care sînt în continuitate cu focarele de necroză ale arteriolei aferente (fig. 67). Unii glomeruli pot prezenta focare de fibroză și hialinizare cu aderențe la capsula glomerulară (stadiu de cicatrizare) (fig. 68). În majoritatea cazurilor, leziunile glomerulare evoluează către vindecare. Alteori, leziunile se pot extinde atît la nivelul glomerulilor, cît și la nivelul altor structuri renale. Tubii prezintă în acest stadiu modificări atrofo-degenerative mai mult sau mai puțin extinse, în raport și cu gradul alterărilor glomerulare. Țesutul interstițial și vasele nu prezintă modificări semnificative. În formele severe interstițiul este sediul unei fibroze cu infiltrat limfoplasmocitar.

În glomerulonefrita focală primară studiile de imunofluorescență indică prezența depozitelor de IgA, cu localizare în special în mezangiu, și a unor mici cantități de IgG și β_1C-globulină și fibrinogen. Depozitele au un caracter filamentar sau granular.

Glomerulonefritele focale secundare. *Glomerulonefrita focală asociată unor infecții acute.* Leziuni glomerulare focale au fost observate în cursul unor infecții bacteriene, virale, fungice. Leziunile segmentare glomerulare au un caracter proliferativ, fiind uneori asociate cu microtromboze, focare de necroză și simfize limitate parieto-capilare. Modificările structurale merg în general către rezoluție și vindecare, odată cu dispariția infecției.

Glomerulonefrita focală asociată cu toxice chimice a fost semnalată în cursul unor intoxicații cu metale grele, medicamente (sulfamide, antibiotice). Leziunile glomerulare focale apar asociate cu degenerări și necroze ale epiteliului tubular de diferite intensități.

Glomerulonefrita focală din purpura Henoch-Schönlein. În formele ușoare de purpură Henoch-Schönlein, leziunile glomerulare pot avea un caracter focal și segmentar. Se caracterizează prin reacții proliferative și depuneri de material hialin la nivelul a 1—2 lobuli și cîteodată apar leziuni asociate de glomerulită extracapilară, aderențe parieto-capilare (fig. 69). În cazurile cu o evoluție severă, leziunile glomerulare iau un caracter difuz, fiind similare celor din GNA. Glomerulonefrita focală din această afecțiune sugerează rolul unei agresiuni imunologice în histogeneza leziunilor glomerulare.

Glomerulonefrita focală din sindromul Goodpasture. În stadiile precoce ale sindromului Goodpasture cu atingere renală, leziunile glomerulare au un caracter focal, mai tîrziu extinzîndu-se la totalitatea populației glomerulare.

Glomerulonefrita focală cu hematurie recurentă. Hematuria recurentă, frecvent întîlnită la copil, apare asociată cu leziuni glomerulare focal-segmentare cu caracter proliferativ endocapilar și depozite de material fibrilar în zona axială a 1—2 lobuli. Inconstant, membrana bazală a capilarelor periferice este îngroșată.

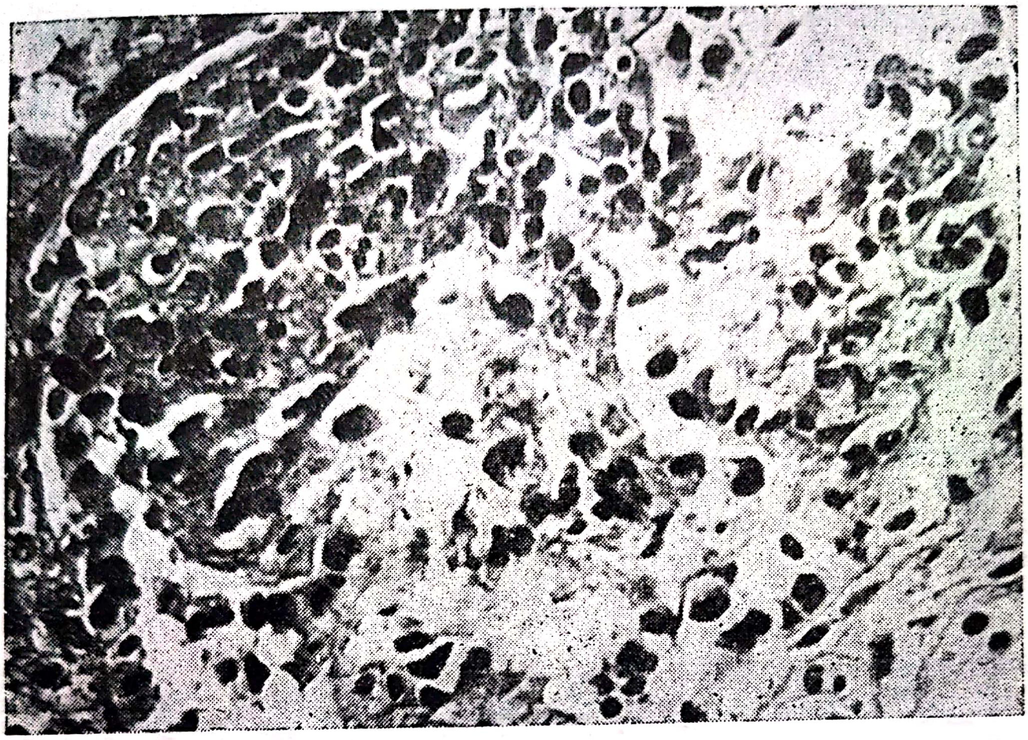


Fig. 67. — Necroze segmentare ale anselor capilare la periferia lobulilor (col. HE×600).

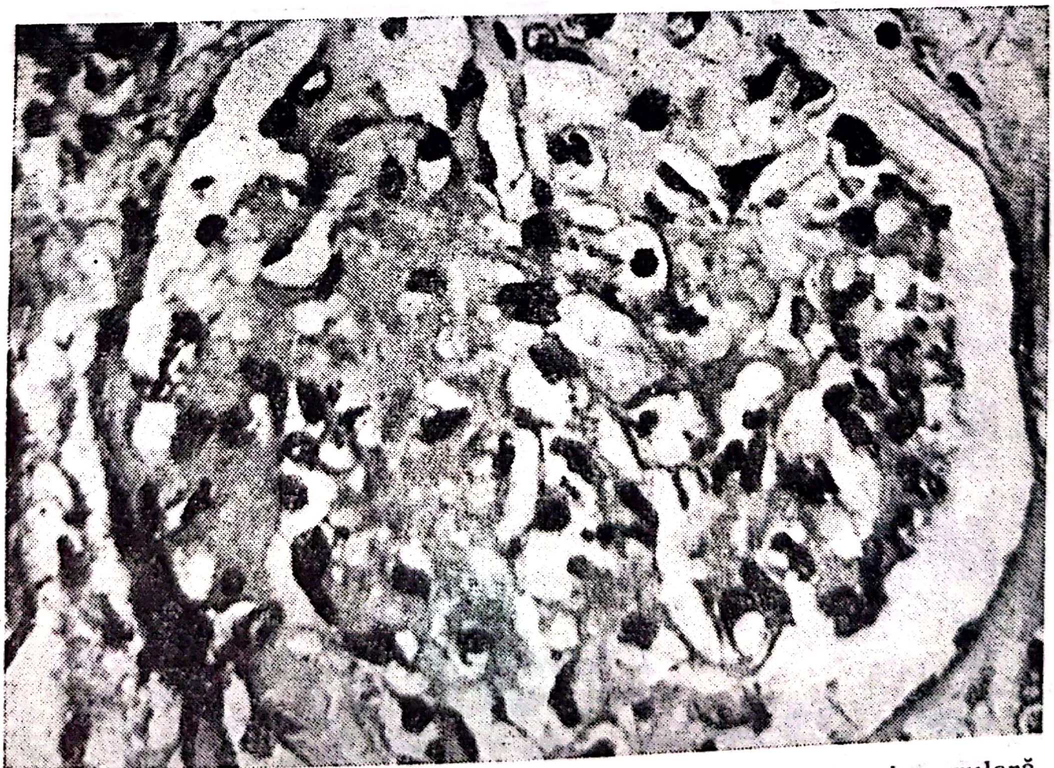


Fig. 68. — Focare de hialinizare cu aderențe la capsula glomerulară (col. HE×600).

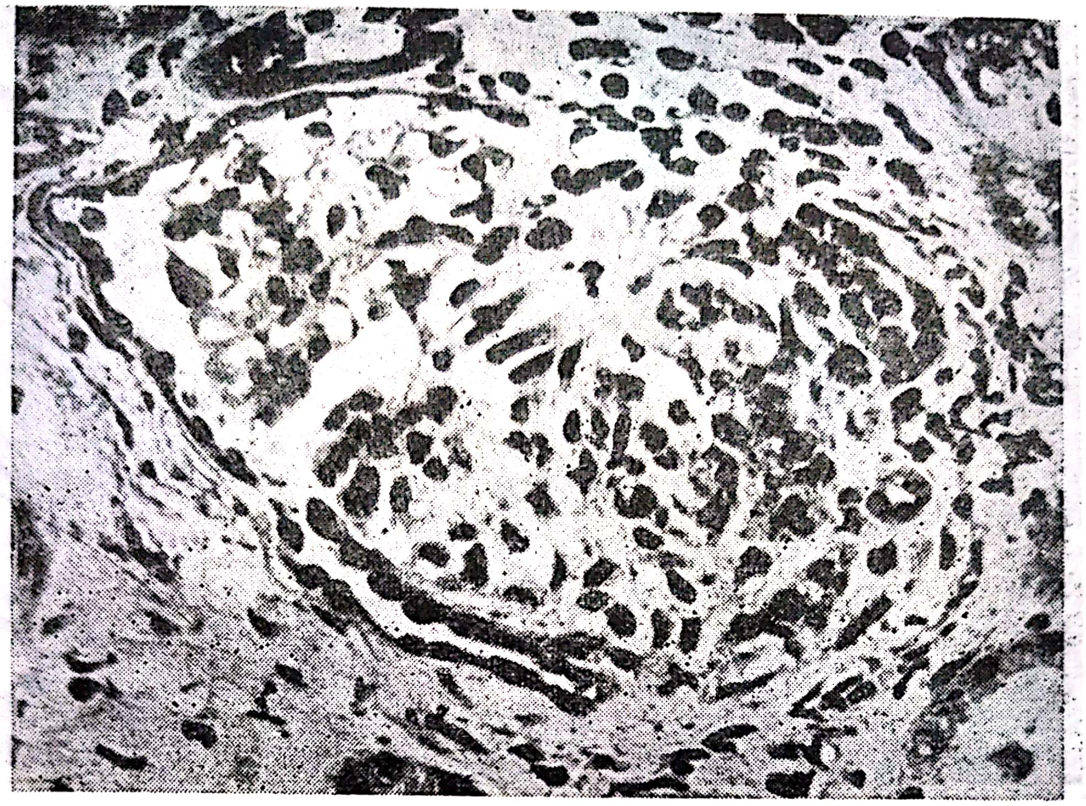


Fig. 69. — Leziuni proliferative endo- și extracapilare la periferia lobulilor (col. HE×400).

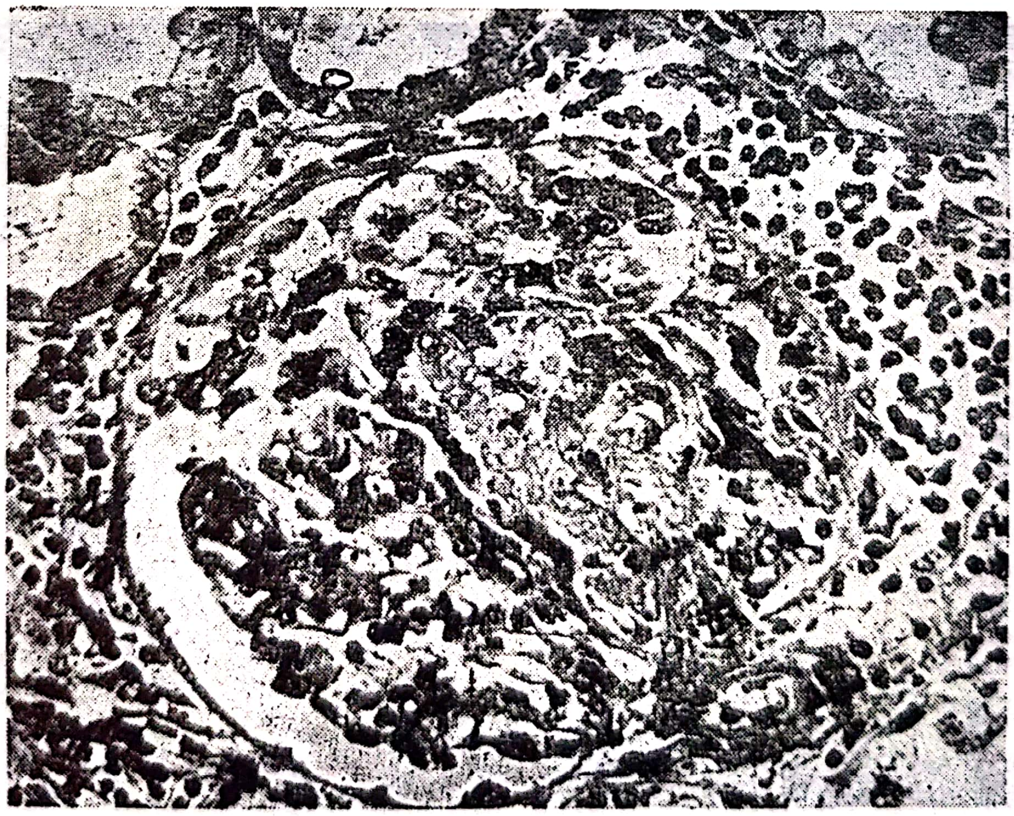


Fig. 70. — Necroze segmentare ale anselor capilare cu infiltrat inflamator periglomerular (col. HE×400).

Glomerulonefrita „embolică" focală (glomerulonefrita focală necrotizantă). În diagnosticul glomerulonefritei focale prin puncție-biopsie este necesar să se aibă în vedere, posibilitatea embolizării rinichiului, ca o cauză în producerea leziunilor glomerulare. Denumirea de nefrită embolică focală a fost dată inițial de Löhlein pentru leziunile renale care se produc prin reacții embolice sau trombotice, în anumite cazuri de endocardită bacteriană subacută (fig. 70). Natura embolică a leziunilor a fost contestată, dată fiind lipsa bacteriilor la nivelul focarelor lezionale și imposibilitatea de a reproduce, în condiții experimentale, leziuni similare la nivelul rinichiului prin emboli infectați. Identitatea leziunilor glomerulare cu cele din unele boli imunologice (purpura Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture) sugerează mai degrabă natura imună a acestor leziuni.

Leziunile de glomerulită focală sînt prezente în peste 50% din cazurile de endocardită bacteriană. Numărul total al glomerulilor afectați este relativ mic. Modificările glomerulare active constau în focare de necroză, cu tromboze capilare localizate la 1—2 lobuli glomerulari. În jurul insulelor de necroză se găsesc reacții proliferative endocapilare și ocazional extracapilare, cu aderențe ale capsulei Bowman. Leziunile active merg către organizare cicatriceală, cu formarea de material firohialin la periferia lobulilor afectați și constituirea de aderențe interlobulare și capsulare.

BIBLIOGRAFIE

Allen, A. C. — The Kidney, ed. a II-a, Grune and Stratton, New York, 1962.

Anthony, B. F., Chapman, S. S., Kaplan, E. L., Wanna-Maker, L. W. — Epidemic Acute Nephritis with Reappearance of Type — 49 Streptococcus, Lancet, 1967, II, 787.

Bacani, R. A., Velasquez, F., Kanter, A., Pirani, C. L., Pollak, V. E. — Rapidly Progressive (Nonstreptococcal) Glomerulonephritis, Ann. intern. Med., 1968, 69, 463.

Berger, J., De Montera, H., Hinglais, N. — Classification des glomérulo-néphrites en pratique biopsique, The IIIrd. Ind. Congr. Nephrol. Washington, 1966; A.G.S Karger, Basel, 1967 (în vol. II, p. 198).

Bohle, A., Buchborn, E., Edel, A. H., Renner, E., Wehner, H. — Zur pathologischen Anatomie und klinik der glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten glomerulonephritiden, Klin. Wschr, 1969, 47, 733.

Bohle, A., Hausmann, P., Vogt, W. — Über Bezichungen zwischen Lymphozyten und Harnkanälchenepithelien in der Niere des Menschen, Klin. Wschr., 1970, 48, 1 323.

Cameron, J. S., Ogg, C. S. — Rapidly Progressive Glomerulonephritis with Extensive Crescents. În: „Glomerulonephritis" (ed. Kineaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker, E.), John Wiley & Sons, New York, 1973, 735.

Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L., Porush, J. G. — Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults, New Engl. J. Med., 1965, 272, 165.

Dixon, F. J., Feldman, J. D., Vasquez, J. J. — Experimental Glomerulonephritis: The Pathogenesis of a Laboratory Model Resembling the Spectrum of Human Glomerulonephritis, J. Exp. Med., 1961, 113, 899.

Georgescu, L., Vasiliu Lucia — Diagnosticul histopatologic al glomerulopatiilor acute și cronice, Morfol. norm. și pat., 1971, 1, 2.

Habib, R. — Clasification anatomique des néphropathies glomérulaires, Pädiat. Fortbild. Prax., 1971, 28, 3.
Habib, R. — Classification anatomique des néphropathies glomérulaires, Pädiat. Fortbild. Prax. 1970, 28, 81.
Heptinstall, R. M. — Focal Glomerulonephritis. In: „Pathology of the Kidney", (ed. I), Little Brown & Co., Boston, 1966.
Heptinstall, R. H. — Pathology of the Kidney, Little Brown & Co., Boston, 1966.
Heptinstall, R. H. — Acute Oliguric Glomerulonephritis. In: „Recent Advances in Pathology" (ed. Harrison, C. V.), vol. I, J. & A. Churchill, Londra, 1966.
Jenis, H. E. și colab. — Focal Segmental Glomeruloscherosis, Ann. J. Med., 1974, 57, 695.
Jennings, R. B., Earle, D. P. — Post-Streptococcal Glomerulonephritis: Histopathologic and Clinical Studies of the Acute Subsiding Acute and Early Chronic Latent Phases., J. clin. Invest., 1961, 40, 1 525.
Jones, D. B. — Nature of Scar Tissue in Glomerulonephritis, Amer. J. Path., 1963, 42, 185.
Mathew, T. H., Kincaid-Smith, P. — Severe Fibrin and Crescent Glomerulonephritis. In: „Glomerulonephritis" (ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovel Becker, E.), John Wiley & Sons, New York, 1973.
McCluskey, T. R., Baldwin, S. D. — Natural Histology of Acute Glomerulonephritis, Amer. J. Med., 1963, 35, 213.
Phist, C. H., Nantra, R., Kincaid-Smith, P. — Fibrin-Degradation Products and the Role of Coagulation. In: „Persistent" Glomerulonephritis, Ann. intern. Med., 1971, 74, 853.
Reubi, F. — Néphrologie clinique, ed. a II-a, Masson & Co., Paris, 1972.
Richards, P., Evans, D. J., Vrong, O. M. — Recovery from Acute Renal Failure due to „Irreversible" Glomerular Disease, Brit. med. J., 1968, II, 459.
Richet, G., Chevet, D., Morel-Maroger, L. — Serial Biopsies in Diffuse Proliferative Glomerulonephritis in Adults. In: „Glomerulonephritis" (ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker) John Wiley & Sons, New York, 1973.
Seegal, D. — Acute Glomerulonephritis Following Pneumococcic Lobar Pneumonia. Analysis of Sever Cases, Arch. intern. Med., 1935, 56, 912.
Trump, B. F., Benditt, E. P. — Electron Microscopic Studies of Human Renal Disease. Observation of Normal Visceral Glomerular Epithelium and its Modification in Disease, Lab. Invest., 1962, 11, 753.
Vasalli, P., McCluskey, R. T. — The Coagulation Process and Glomerular Disease (editorial), Amer. J. Med., 1965, 39, 179.
Wehner, H. — Zur Frage der glomerularen zellproliferation bei akuter membranoser glomerulonephritis, Verh. dtsch. Ges. Path., 1968, 52, 288.
Wehner, H. — Quantitative Pathomorphology of the Glomerulus in the Human Kidney, Habit. Schrift, Tubingen, 1972.
Zosin, C. — Actualități în nefrologie, Med. internă (Buc.) 1968, 12, 421.
Zosin, C. — Actualități în patologia renală, Edit. medicală, București, 1968.
Zosin, C., Mănescu, N., Schwartzkopff, A., Gluhovschi, Gh. — Sindromul nefrotic în cursul glomerulonefritei acute postinfecțioase, Timișoara med., 1970, 15, 279.
Zosin, C. — Progrese în nefrologie, Viața med., 1971, 9, 397.
Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N., Szabo, I., Schwartzkopf, A., Gluhovschi, G. — Diagnosticul glomerulonefritei acute (studiu anatomo-clinic), Med. internă (Buc.), 1972, 7, 837.

Nefropatiile glomerulare membranoase și sindromul nefrotic

Denumirea de „membranos" reprezintă o noțiune descriptivă histologică, fără o semnificație etiologică, și se referă la toate cazurile de glomerulopatii în care leziunile se caracterizează printr-o îngroșare,

mai mult sau mai puţin difuză şi uniformă, a pereţilor capilari, fără proliferarea celulelor endocapilare. În geneza acestor îngroşări un rol esenţial îl au *depozitele* de materiale la nivelul capilarelor glomerulare. Glomerulopatiile membranoase sînt boli aparent primitive sau asociate diferitelor condiţii patologice. În marea majoritate a cazurilor se însoţesc clinic de sindrom nefrotic sau de proteinurii izolate.

Depozitele reprezintă acumulări extracelulare de substanţe cu o compoziţie chimică complexă — unele de origine plasmatică, altele produse de secreţie şi sinteză ale structurilor glomerulare. În multe cazuri depozitele pot fi evidenţiate în microscopia optică pe coloraţia tricrom, PAS, albastru de toluidină, impregnarea argentică, fiind descrise obişnuit ca materiale de tip hialin, fibrinoid, membranoid. Prin microscopia electronică şi prin imunofluorescenţă se pot preciza localizarea, întinderea şi intensitatea acestor depozite. În compoziţia lor pot intra diferite substanţe de natură organică, unele identificate ca fibrinoid, imunoglobuline, lipoproteine, MPZ, amiloid şi altele. Prezenţa imunoglobulinelor în unele depozite sugerează natura imună a acestora, fie prin imunocomplexe circulante, fie prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară. În aceste cazuri reacţia imunitară ar putea fi atît cauza, cît şi consecinţa alterărilor glomerulare.

După localizarea depozitelor se descriu glomerulopatii cu depozite extremembranoase, glomerulopatii cu depozite endomembranoase, glomerulopatii cu depozite intra- sau transmembranoase şi glomerulopatii cu depozite mezangiale.

Depozitele extramembranoase (epimembranoase, subepiteliale) apar localizate pe versantul extern şi de-a lungul membranei bazale capilare. Pe coloraţiile uzuale, în microscopia optică au un aspect uşor eozinofil, fiind greu de deosebit de alte componente ale peretelui capilar. Pe coloraţia tricrom se colorează în roşu; cînd sînt puţin voluminoase, pot trece neobservate. Pe impregnarea argentică şi pe secţiuni fine, într-un stadiu mai avansat, depozitele dau peretelui capilar un aspect caracteristic striat „în roată dinţată" (fig. 71). Cu timpul, acest aspect se estompează prin încorporarea lor în grosimea membranei bazale. În imunofluorescenţă, la nivelul lor se evidenţiază granule fluorescente de imunoglobuline de-a lungul peretelui capilar. În microscopia electronică depozitele apar ca electronodense, neargirofile, fiind localizate între membrana bazală şi procesele podocitare şi separate, prin intervale relativ regulate, de expansiunile argirofile ale *laminei densa*, de unde şi aspectul striat caracteristic vizibil uneori pe impregnarea argentică.

Depozitele extramembranoase persistă o lungă perioadă de timp, fiind eventual încorporate în grosimea membranei bazale (transformare membranoasă), spre deosebire de depozitele protuberanţiale *(humps-uri)* din glomerulonefrita acută poststreptococică, în care există o mare tendinţă la rezoluţie rapidă. Cu timpul, proliferarea de iritaţie a celulelor mezangiale poate face trecerea către o glomerulonefrită proliferativ-mezangială. Manifestările clinice par să corespundă evoluţiei leziunilor. În stadiul de început proteinuria este de obicei izo-

lată, fără hematurie și cu sindrom nefrotic inconstant. Într-o etapă mai avansată, apare sindromul nefrotic cu hematurie moderată, iar după ani de evoluție, și hipertensiunea arterială.

Depozitele endomembranoase (subendoteliale) sînt localizate la anumite anse capilare sau în anumite porțiuni ale capilarelor glomerulare, sub *lamina fenestrata* sau sub corpul celulelor endoteliale. Depozitele au o densitate variabilă, cu aspect granular, fibrilar, compact,

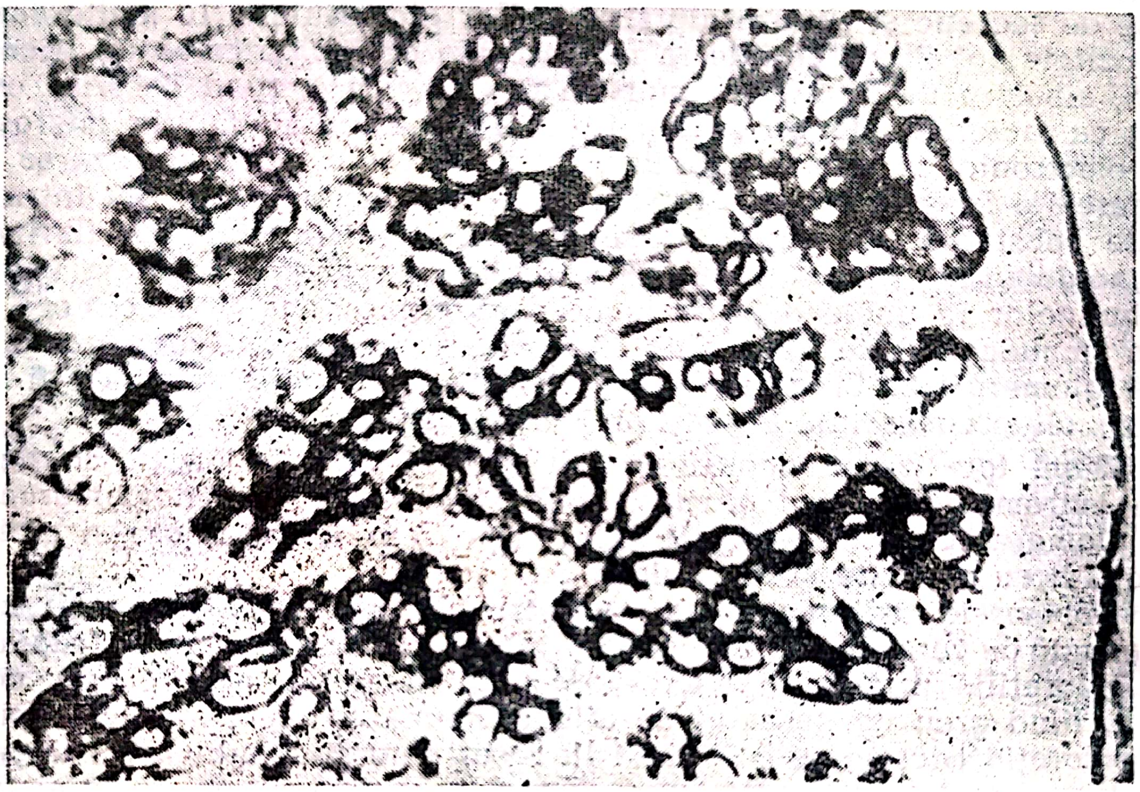


Fig. 71. — Depozite extramembranoase difuze de-a lungul membranei bazale capilare cu aspect „în roată dințată" (col. impregnare argentică — metanamină×imersie).

electronodens. Uneori, sînt destul de abundente, cu extindere înspre lumenul capilar, producînd detașări ale celulelor endoteliale sau trombi intracapilari (fig. 72). Pe secțiuni bine orientate se observă, uneori, o continuitate între depozite și substanța mezangială. Pot conține imunoglobuline, fibrinogen, fibrină. În unele cazuri apar asociate și cu depozite extramembranoase, determinînd o îngroșare marcată a anselor capilare (imagine de „*wire-loop*" sau „ansă de sîrmă"). Depozitele endomembranoase pot merge către o rezoluție rapidă. În toxemia gravidică dispar în cîteva zile după naștere. Alteori persistă o lungă perioadă de timp, fiind înglobate în grosimea membranei bazale și determinînd îngroșări marcate ale capilarelor (nefropatia lupică).

Depozitele intrabazale reprezintă de obicei incorporarea intrabazală a depozitelor endo- și extramembranoase. Apar ca materiale dense amorfe și sînt ușor de recunoscut în microscopia electronică,

dacă intensitatea lor diferă suficient de tare față de cea a membranei bazale propriu-zise (fig. 73). Distribuția lor în grosimea membranei bazale este difuză sau în focare.

Depozitele mezangiale (intercapilare) reprezintă acumulări difuze sau izolate ale unor materiale de origine plasmatică sau de origine glomerulară. Depozitele infiltrează matricea mezangială, care este relativ poroasă, și sînt stocate în această matrice. Unele substanțe,



Fig. 72. — Depozite dense *(D)* în poziție subendotelială (*MB* — membrană bazală) (microscopie electronică; ×11 300) (Becker).

cum sînt glicoproteinele, mucoproteinele, amiloidul, au afinitate specială pentru țesutul mezangial. În microscopia optică și pe colorațiile uzuale au fost descrise ca depozite fibrinoide, deoarece prezintă unele caractere tinctoriale asemănătoare cu cele ale fibrinei. Spre deosebire de distrofia fibrinoidă cu alte localizări, ansele capilare și celulele mezangiale nu sînt afectate. Se colorează în roșu prin tricrom și în purpuriu prin colorația PAS. În microscopia electronică apar ca materiale electronodense și neargirofile. Depozitele mezangiale sînt ușor de reperat cînd densitatea lor este superioară celei a membranei bazale și a matricei mezangiale. Pot însă să treacă neobservate cînd densitatea lor se apropie de cea a matricei mezan-

giale. În imunofluorescență s-au evidențiat la nivelul acestor depozite imunoglobuline de tip: IgA, IgM, IgG, β_1C- și β_1A-globuline (fig. 74). Volumul depozitelor variază de la un caz la altul, antrenînd o îngroșare progresivă a spațiului intercapilar. În stadiile avansate sediul electiv intercapilar al depozitelor este aproape imposibil de precizat.

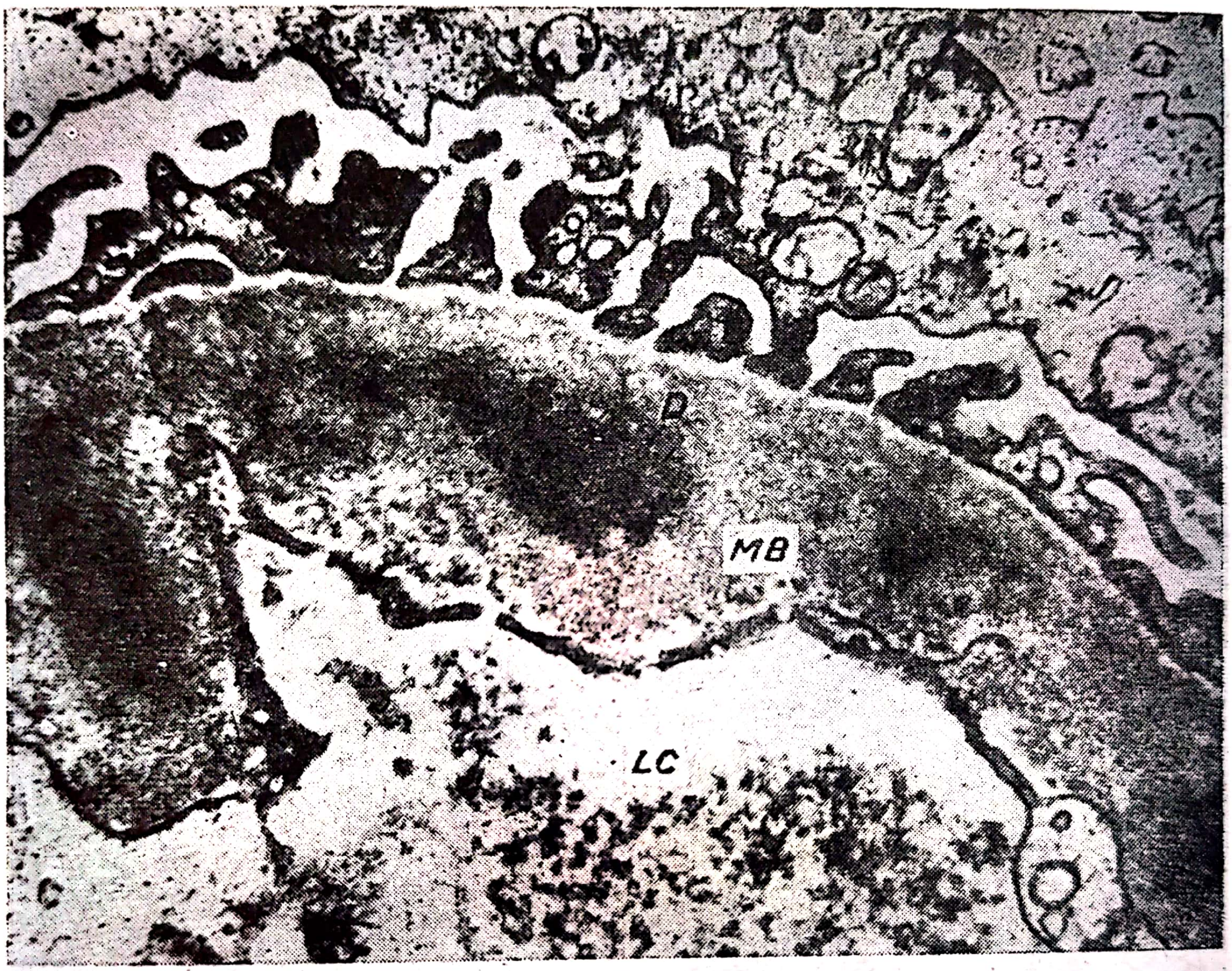


Fig. 73. — Depozite dense în grosimea membranei bazale (microscopie electronică; ×17 000) (Becker).

Depozitele mezangiale se întîlnesc în numeroase boli glomerulare (nefropatia lupică, glumerulopatia cu depozite mezangiale de IgA, nefropatia glomerulară proliferativ-membranoasă și altele) și sînt asociate cu sindroame urinare variate (proteinurii izolate, proteinurii cu hematurie micro- și macroscopică, sindrom nefrotic).

Sindromul nefrotic reprezintă un complex de manifestări clinico-biologice, determinat de diferite cauze, unele cunoscute, altele necunoscute și cu un substrat lezional extrem de variat, fără caractere de specificitate. Sindromul nefrotic nu implică o singură entitate de boală, iar manifestările clinice pot să varieze foarte mult de la un caz la altul, în raport cu natura și gradul leziunilor glomerulare, cu tipul afec-

ţiunii de bază, cu stadiul de evoluţie. Proteinuria masivă şi persistentă constituie una dintre manifestările clinice cardinale ale sindromului nefrotic. Creşterea permeabilităţii capilare glomerulare pare să fie cauza imediată a proteinuriei severe şi a altor manifestări clinice din cursul acestui sindrom. Biopsia renală a contribuit în mod esenţial la aprecierea variatelor condiţii şi cauze ale sindromului nefrotic.

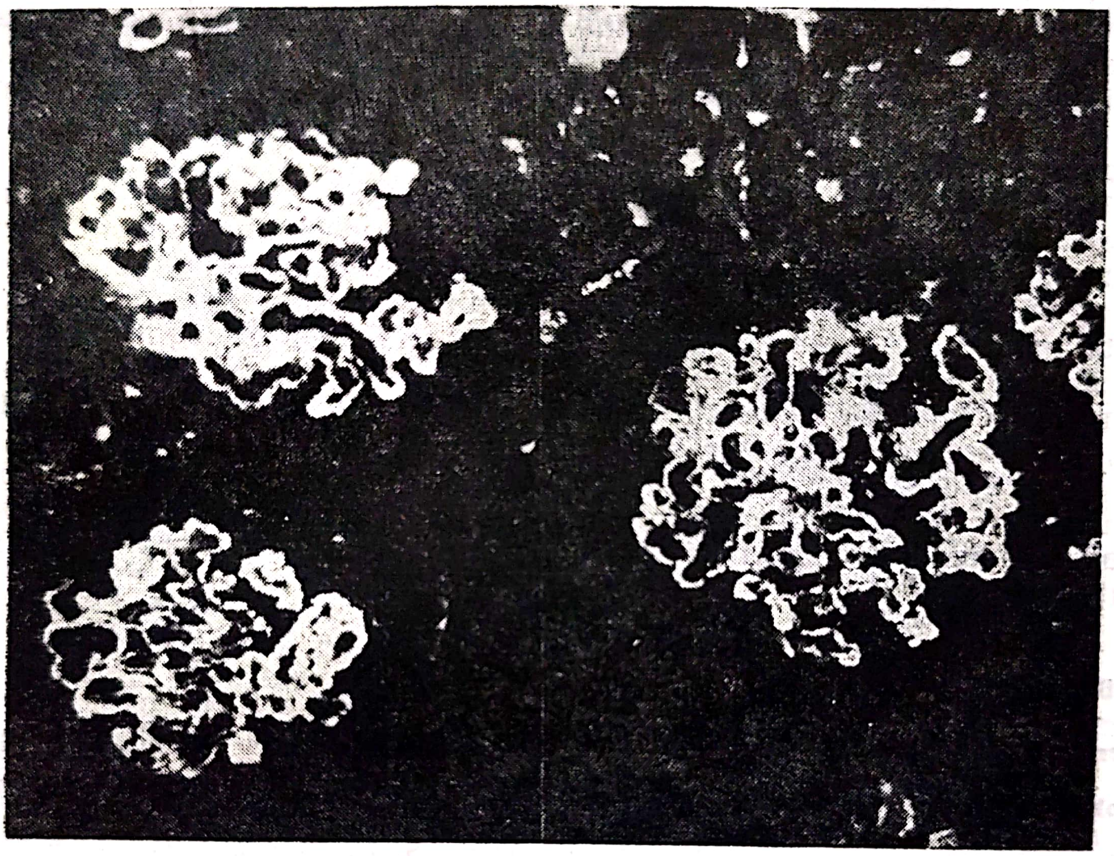


Fig. 74. — Depozite de imunoglobuline de-a lungul membranei bazale capilare (imunofluorescenţă $\times$400).

Într-un mare număr de cazuri sindromul nefrotic este de etiologie necunoscută, fiind etichetat ca *primitiv* sau *aparent primitiv*. Acest fapt a generat numeroase confuzii privind clasificarea, tabloul lezional, evoluţia şi prognosticul. În alte cazuri etiologia sindromului nefrotic poate fi evidenţiată şi apare ca o manifestare în cursul unor entităţi patologice bine conturate, de unde şi denumirea de *sindrom nefrotic secundar*. Lista acestor cauze sau condiţii este foarte mare, incluzînd boli sistemice şi metabolice (diabet, amiloidoză, L.E.D., sindromul Henoch-Schönlein), boli cardio-vasculare (insuficienţă cardiacă, pericardita constrictivă, tromboza venei renale, nefroangioscleroză), boli renale (glomerulonefrite proliferative difuze şi focale acute, subacute, cronice), intoxicaţii cu metale grele şi antimetaboliţi, infecţii de diferite etiologii (sifilis, tuberculoză, malarie), anomalii genetice (sindromul nefrotic familial) şi altele. În toate aceste cazuri natura leziunilor

glomerulare corespunde în mare parte afecțiunii de bază, cu atingere renală.

Sindromul nefrotic primitiv (aparent primitiv) este cel mai frecvent întîlnit și apare cu o frecvență maximă la copil și mai rar la adult. În ambele grupe se întîlnește un spectru larg de modificări histologice, variind de la glomeruli optic-normali, pînă la glomeruli cu leziuni severe sau avansate, fiind descrise ca glomerulopatii cu leziuni glomerulare minime, glomerulopatii cu hialinoză focală și segmentară, glomerulopatii extramembranoase, glomerulopatii proliferative difuze pure, glomerulopatii proliferativ-membranoase și lobulare. Caracterele histologice ale acestor forme sînt descrise în cadrul glomerulopatiilor cronice.

Sindromul nefrotic secundar. Biopsia renală a contribuit la stabilirea diferitelor etiologii care stau la baza sindromului nefrotic secundar, care reprezintă aproximativ 1/3 din cazurile de sindrom nefrotic. Deși numărul bolilor cu rol etiologic în sindromul nefrotic secundar este extrem de mare, în practică se observă mai frecvent în amiloidoză, diabet, lupusul eritematos diseminat și în cursul unor nefropatii cunoscute anterior. Apariția sindromului nefrotic în cursul unor infecții, intoxicații cronice, stări alergice este mai rar întîlnită.

Evoluția sindromului nefrotic secundar este în funcție de boala cauzală. În unele boli generale, metabolice (amiloidoză, lupus, diabet), mai devreme sau mai tîrziu, evoluția este către cronicizare și insuficiență renală.

BIBLIOGRAFIE

Berger, J., Hinglais, N. — Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG, J. Urol. Néphrol., 1968, 47, 694.

Bohle, A., Kluthe, R., Sarre, H., Wehner, H. — Beitrag der Nierenbiopsie zum nephrotischen Syndrom, Dtsch. med. Wschr., 1973, 94, 1 673.

Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L., Porush, J. G. — Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults, New Engl. J. Med., 1965, 272, 165.

Churg, J., Habib, R., White, R.H.R. — Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children, Lancet, 1970, 1 299.

Gerber, M. D., Paronetto, F. — IgE in Glomeruli of Patients with Nephritic Syndrome, Lancet, 1971, I, 1 097.

Grishman, E., Churg, J. — Pathology of Nephrotic Syndrome with Minimal or Minor Glomerular Changes. În: „Glomerulonephritis" (ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker, E.), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 165.

Hoyer, J. R., Raij, L., Vernier, R. L., Simmons, R. L., Najarian, J. S., Michael, A. F. — Recurrence of Idiopathic Nephrotic Syndrome after Renal Transplantation, Lancet, 1972, II, 699.

Jao, W., Lewy, P., Norris, S. H., Pollak, E. V., Pirani, C. L. — Lipoid Nephrosis: a Reassessment. În: „Glomerulonephritis" (ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker, E.), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 183.

Jao, W., Pollak, V. E., Norris, S. H., Lewy, P., Pirani, C. L. — Lipoid Nephrosis: An Approach to the Clinicopathologic Analysis and Dismemberment of Idiopathic Nephrotic Syndrome with Minimal Glomerular Change, Medicine (Baltimore), 1973, 52, 445.

Kluthe, R. — Nephrotisches Syndrom. În: „Nierenkrankheiten" (ed. von Sarre, H.), vol. IV, Georg Thieme, Stuttgart, 1976, p. 184.

Michael, A. T., Vernier, R. L., McLean, R. H., Roy, L. P., Westberg, N. G., Hoyer, J. R., Fish, A. J., — Immunologic Aspect of the Nephrotic Syndrome, Kidney Int., 1973, 3, 105.
Pollak, V. E., Rosen, S., Pirani, C. L., Kark, R. M. — Natural History of Lipoid Nephrosis and of Membranous Glomerulonephritis, Ann. intern. Med., 1968, 69, 1 171.
Schreiner, G. E. — The Nephrotic Syndrome. În: „Diseases of the Kidney" ed. Strauss, M. B., Welt L. G., ed. a II-a, Little Brown & Co., Boston, 1971, p. 503.
Zosin, C., Fries, D. — Sindromul nefrotic, Edit. medicală, Bucureşti, 1968.
Zosin, C., Mănescu, N., Schwartzkopf, A., Gluhovschi, G. — Sindromul nefrotic în cursul glomerulonefritei acute postinfecţioase, Timişoara med., 1970, 15, p. 279.

Glomerulonefritele cronice

Glomerulonefritele cronice (GNC) reprezintă stadiul latent sau terminal al diferitelor tipuri de glomerulopatii, cu o pierdere progresivă a funcţiilor renale. Deşi etiologia GNC rămîne obscură, se consideră că ar constitui atît o posibilitate evolutivă a glomerulonefritelor poststreptococice, cît şi manifestarea unor nefropatii cu potenţial evolutiv către cronicizare, a căror etiologie este necunoscută şi care au fost etichetate ca fiind „glomerulonefrite cronice primitive". Biopsiile renale au demonstrat că modificările histologice sînt foarte variate, avînd însă ca numitor comun prezenţa dominantă a leziunilor glomerulare. Diagnosticul diferenţial histologic între GNC poststreptococice şi cele primitive este dificil, mai ales în stadiile avansate ale bolii.

În unele cazuri originea şi natura leziunilor glomerulare pot fi recunoscute, în altele dezorganizarea structurală a parenchimului renal este atît de marcată, încît este greu de stabilit procesul lezional iniţial. Biopsiile iterate au permis stabilirea caracterului progresiv al unor leziuni glomerulare, pînă în stadiul avansat al unor GNC.

GNC progresive se caracterizează printr-o perioadă lungă de evoluţie, care se întinde pe ani de zile, interval în care proteinuria şi hematuria microscopică pot să constituie singurele semne de suferinţă renală.

În evoluţia GNC aproximativ 50% din cazuri se manifestă sub aspectul clinic al unui sindrom nefrotic. Leziunile active şi cicatricele glomerulare produc, la marea majoritate a cazurilor, mai devreme ori mai tîrziu, creşterea tensiunii arteriale. În prezent, un criteriu convenabil de clasificare a GNC primitive îl constituie cel histologic. S-a demonstrat că fiecărui tip histologic îi corespunde un profil clinic şi evolutiv particular. Pe baza criteriilor histologice au putut fi conturate, în cadrul evoluţiei GNC, următoarele forme de nefropatii glomerulare:

— nefropatii glomerulare (NG) cu leziuni „minime";
— nefropatii glomerulare cu leziuni focale şi segmentare;
— nefropatii glomerulare cu leziuni difuze neproliferative (NG extramembranoasă);
— nefropatii glomerulare proliferative cu leziuni difuze:
a) endocapilare pure;
b) membranoproliferative şi lobulare;

c) proliferative extracapilare;
d) cu depozite mezangiale de IgA.
— Glomerulonefrita cronică — stadiul avansat.

Nefropatia glomerulară cu „leziuni minime"
(minimal change)

A fost descrisă sub diferite denumiri: nefroza lipoidică pură, glomerulonefrita cu glomeruli optic-normali, „boala proceselor podocitare". Se întîlneşte cu o frecvenţă maximă la copil, fiind adesea descrisă sub denumirea de nefroză lipoidică pură. Conceptul de nefroză lipoidică pură aparţine lui Munk şi se referă la infiltrarea grasă a epiteliului tubular şi la prezenţa corpilor graşi în urină. Autorul considera că leziunile renale sînt expresia unor tulburări metabolice generalizate ale metabolismului lipidic.

Puncţia-biopsie renală a dus la reconsiderarea acestei concepţii, demonstrînd primatul glomerular al leziunilor.

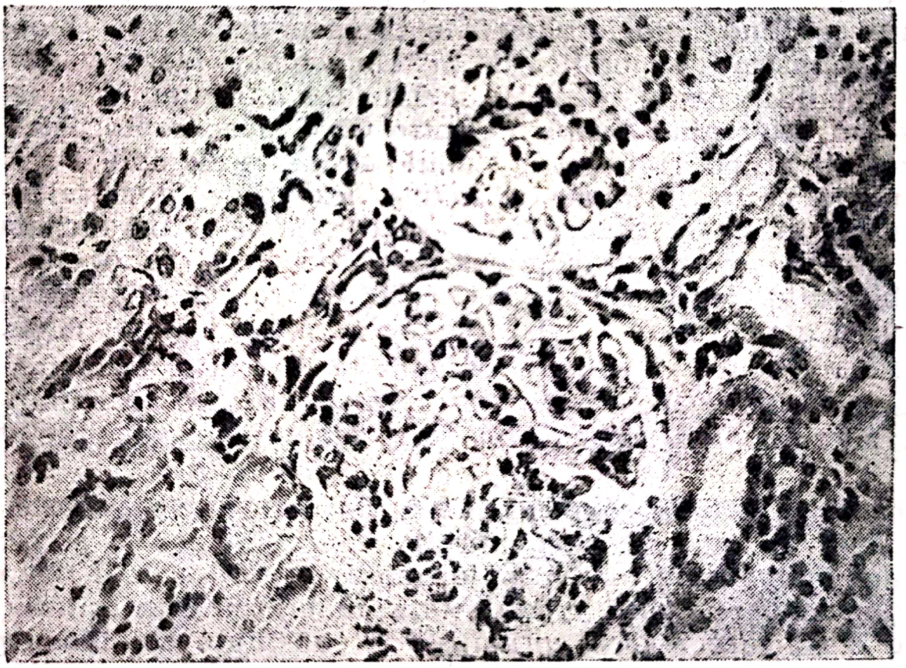


Fig. 75. — Discretă îngroşare a anselor capilare glomerulare cu normocelularitate (col. HE×200).

Un aspect caracteristic al acestei condiţii îl constituie modificările glomerulare minime vizibile în microscopia optică, mai ales în stadiul precoce al bolii. Ghemul capilar prezintă o discretă îngroşare şi rigiditate a anselor capilare, cu normocelularitate (fig. 75 şi 76). La un obiectiv cu imersie, celulele podocitare pot prezenta aspecte de tumefiere şi de hipertrofie nucleară. În microscopia electronică prima observa-

ţie semnificativă o constituie fuziunea sau coalescenţa proceselor podocitare, cu formarea unei lame citoplasmatice continue în vecinătatea imediată a membranei bazale şi o densitate apropiată de cea a proceselor podocitare (fig. 77). Celulele podocitare conţin un număr crescut de vacuole (prin acumularea de lipide şi proteine), de ribozomi, cu tumefierea mitocondriilor. Membrana bazală capilară este de grosime normală, ca „mîncată de molii". În aceste cazuri, marginea internă este neregulată şi pe alocuri este greu de a o delimita de citoplasma celulelor endoteliale. Celulele endoteliale sînt uşor tumefiate, prezentînd o distrofie hidropică vacuolară. Fine depozite subendoteliale au fost semnalate de unii autori, fiind considerate drept complexe antigen-anticorpi. În imunofluorescenţă nu s-au evidenţiat imunoglobuline (IgG şi β_1C-globulină).

Semnificaţia exactă a fuziunii proceselor podocitare nu este clară şi este îndoielnic faptul că ar constitui cauza proteinuriei. Datele experimentale tind să demonstreze că alterarea permeabilităţii capilare şi proteinuria par să preceadă şi să iniţieze modificările epiteliale.

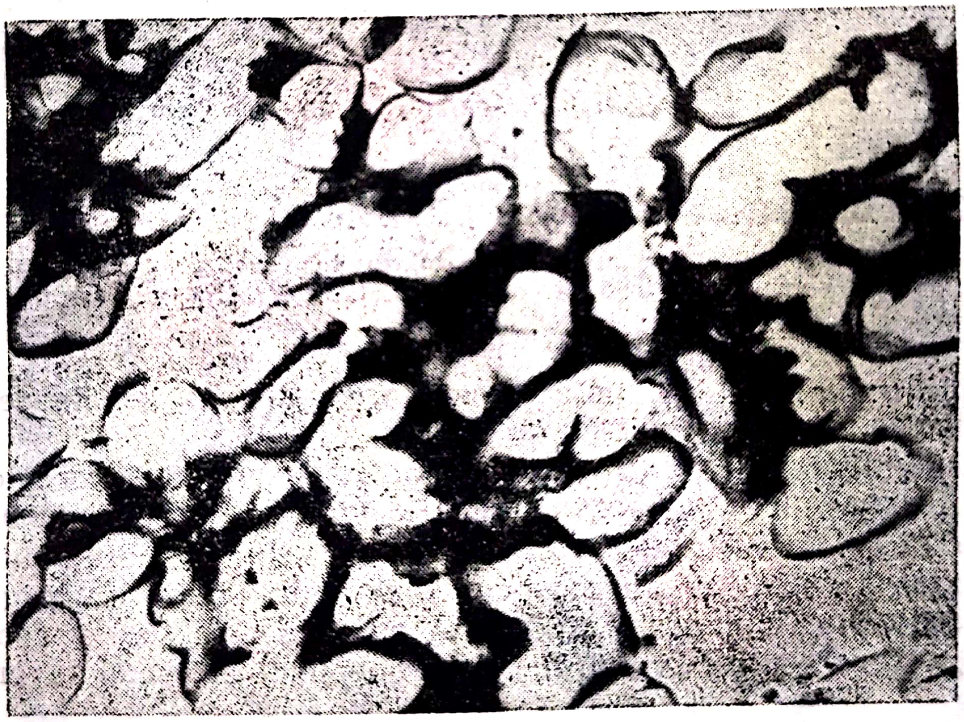


Fig. 76. — Membrană bazală capilară de grosime normală (impregnare argentică × imersie).

Fuziunea proceselor podocitare reprezintă, totuşi, prima modificare glomerulară vizibilă în microscopia electronică.

În segmentele proximale tubii conţin fine vacuole pline cu grăsimi birefringente şi picături hialine (probabil prin reabsorbţia de proteine). Cu timpul, infiltrarea lipidică tinde să dispară din epiteliul tubular. Interstiţiul este în stadiile precoce sediul unui edem pronunţat,

c) proliferative extracapilare;
d) cu depozite mezangiale de IgA.
— Glomerulonefrita cronică — stadiul avansat.

Nefropatia glomerulară cu „leziuni minime"
(minimal change)

A fost descrisă sub diferite denumiri: nefroza lipoidică pură, glomerulonefrita cu glomeruli optic-normali, „boala proceselor podocitare". Se întîlneşte cu o frecvenţă maximă la copil, fiind adesea descrisă sub denumirea de nefroză lipoidică pură. Conceptul de nefroză lipoidică pură aparţine lui Munk şi se referă la infiltrarea grasă a epiteliului tubular şi la prezenţa corpilor graşi în urină. Autorul consideră că leziunile renale sînt expresia unor tulburări metabolice generalizate ale metabolismului lipidic.

Puncţia-biopsie renală a dus la reconsiderarea acestei concepţii, demonstrînd primatul glomerular al leziunilor.

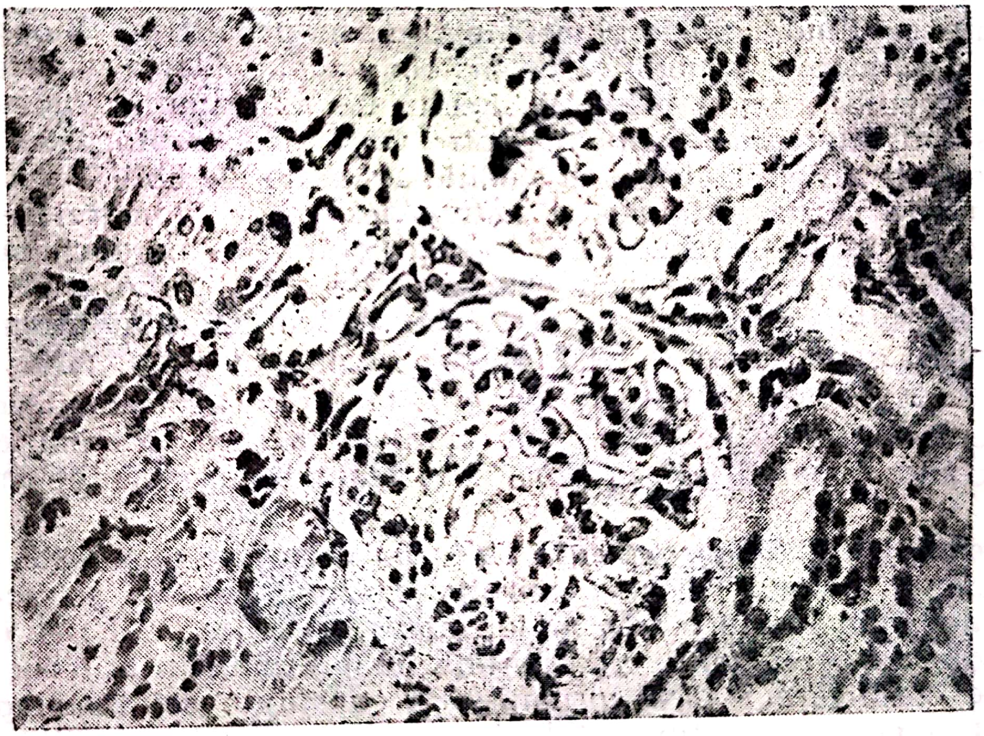


Fig. 75. — Discretă îngroşare a anselor capilare glomerulare cu normocelularitate (col. HE×200).

Un aspect caracteristic al acestei condiţii îl constituie modificările glomerulare minime vizibile în microscopia optică, mai ales în stadiul precoce al bolii. Ghemul capilar prezintă o discretă îngroşare şi rigiditate a anselor capilare, cu normocelularitate (fig. 75 şi 76). La un obiectiv cu imersie, celulele podocitare pot prezenta aspecte de tumefiere şi de hipertrofie nucleară. În microscopia electronică prima observa-

ție semnificativă o constituie fuziunea sau coalescența proceselor podocitare, cu formarea unei lame citoplasmatice continue în vecinătatea imediată a membranei bazale și o densitate apropiată de cea a proceselor podocitare (fig. 77). Celulele podocitare conțin un număr crescut de vacuole (prin acumularea de lipide și proteine), de ribozomi, cu tumefierea mitocondriilor. Membrana bazală capilară este de grosime normală, ca „mîncată de molii". În aceste cazuri, marginea internă este neregulată și pe alocuri este greu de a o delimita de citoplasma celulelor endoteliale. Celulele endoteliale sînt ușor tumefiate, prezentînd o distrofie hidropică vacuolară. Fine depozite subendoteliale au fost semnalate de unii autori, fiind considerate drept complexe antigen-anticorpi. În imunofluorescență nu s-au evidențiat imunoglobuline (IgG și β_1C-globulină).

Semnificația exactă a fuziunii proceselor podocitare nu este clară și este îndoielnic faptul că ar constitui cauza proteinuriei. Datele experimentale tind să demonstreze că alterarea permeabilității capilare și proteinuria par să preceadă și să inițieze modificările epiteliale.

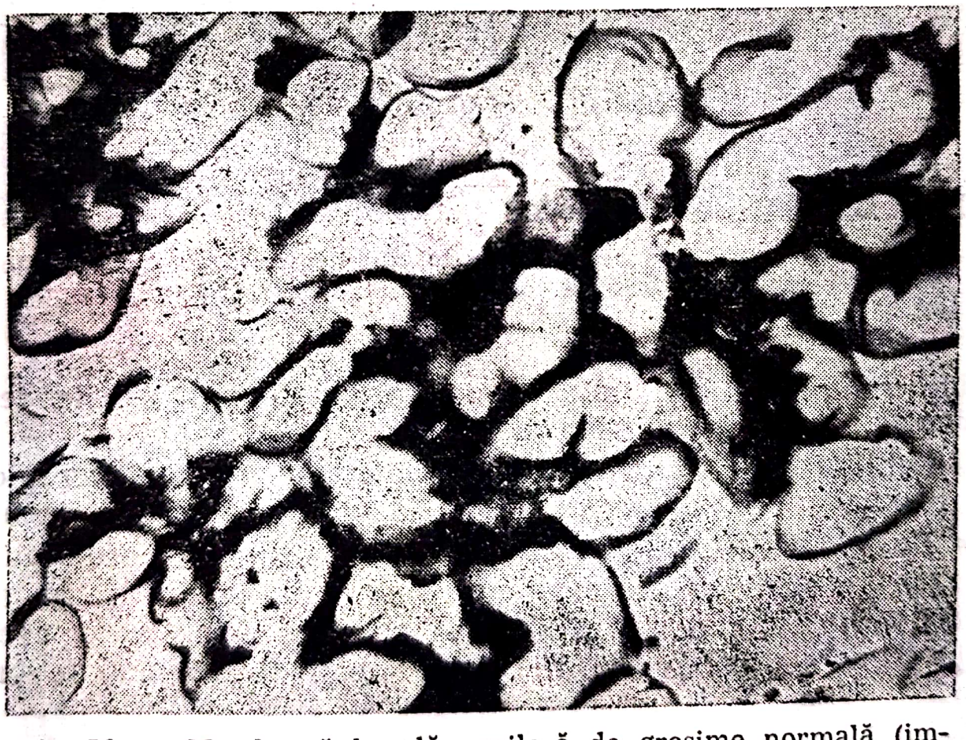


Fig. 76. — Membrană bazală capilară de grosime normală (impregnare argentică × imersie).

Fuziunea proceselor podocitare reprezintă, totuși, prima modificare glomerulară vizibilă în microscopia electronică.

În segmentele proximale tubii conțin fine vacuole pline cu grăsimi birefringente și picături hialine (probabil prin reabsorbția de proteine). Cu timpul, infiltrarea lipidică tinde să dispară din epiteliul tubular. Interstițiul este în stadiile precoce sediul unui edem pronunțat,



Fig. 77. — Fuziunea proceselor podocitare *(Pp)*, cu formarea unei lame citoplasmatice continue pe versantul extern al membranei bazale *(MB)* (microscopie electronică; ×23 000).

cu un infiltrat discret de limfoplasmocite. Cu timpul, zonele de edem sînt înlocuite printr-un țesut fin de fibroză.

Reversibilitatea sau rezoluția incompletă a modificărilor glomerulare au fost menționate de unii autori la bolnavii sub tratament.

Modificările structurale și ultrastructurale din glomeruli nu pot fi întotdeauna corelate cu prognosticul sindromului nefrotic. În general, modificările glomerulare în sindromul nefrotic primitiv la copil sînt mai puțin severe decît la adult, iar prognosticul este mai favorabil.

Nefropatia glomerulară cu hialinoză focală și segmentară

Această nefropatie se caracterizează prin leziuni izolate și segmentare de hialinoză glomerulară, alături de glomeruli optic normali (fig. 78 și 79). Se consideră ca un aspect evolutiv al glomerulonefritei cu glomeruli optic normali. Pe lîngă hialinozele segmentare unii glomeruli pot prezenta proliferări endocapilare, depozite de material fi-

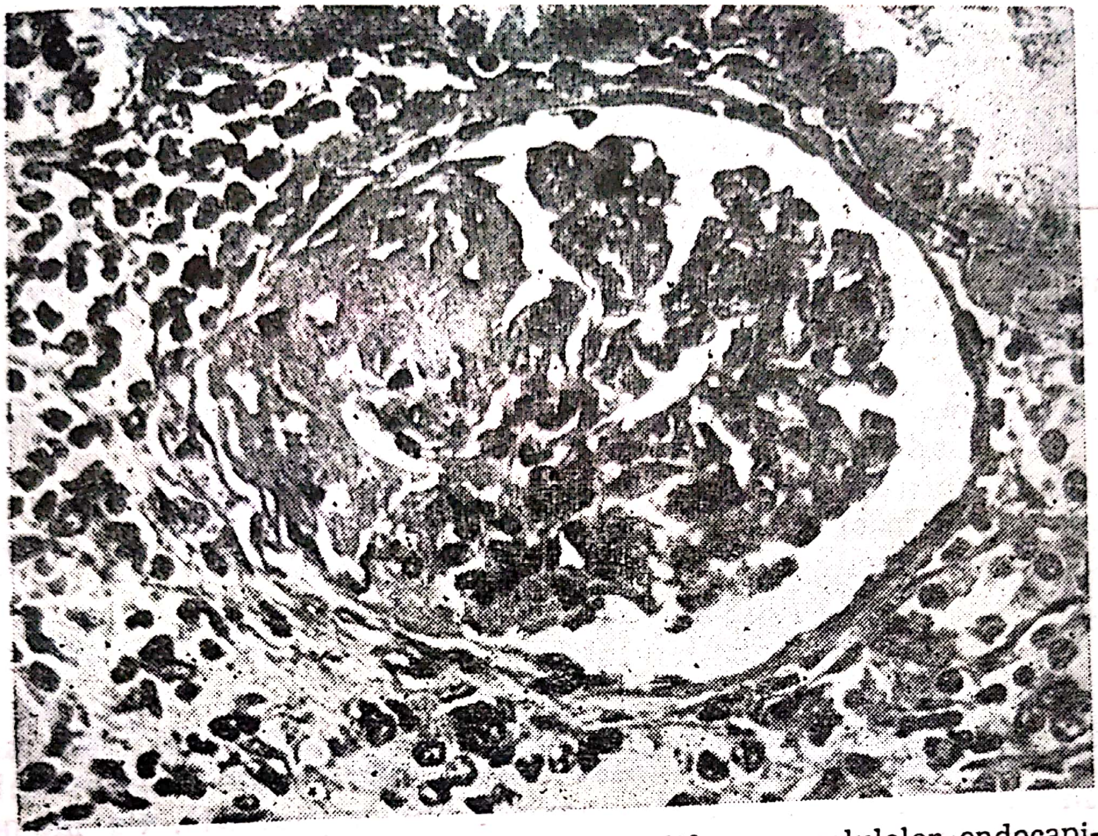


Fig. 78. — Hialinoză segmentară cu proliferarea celulelor endocapilare (col. HE×200).



... segmentară cu simfize ale capsulei și zone de ... HE×imersie).

brinoid intracapilar şi semilune epiteliale, sugerînd tabloul histologic al unei glomerulonefrite rapid progresive. La nivelul focarelor lezionale se pot evidenţia imunoglobuline IgM şi mai rar IgA şi IgG. Procesul de hialinizare glomerulară poate să crească progresiv în intensitate, ducînd la o glomerulonefrită cronică difuză.

Nefropatia glomerulară extramembranoasă
(epi- sau perimembranoasă)

Glomerulopatia extramembranoasă este o nefropatie de cauze necunoscute, avînd ca substrat lezional o îngroşare difuză mai mult sau mai puţin uniformă a peretelui capilar, cu interesarea simultană a tuturor glomerulilor şi cu normo- sau discretă hipercelularitate glomerulară (fig. 80). Este considerată ca o boală a complexelor imune, şi nu are nici o specificitate etiologică.

În microscopia optică, peretele capilar prezintă o îngroşare regulată şi difuză, fără proliferare celulară. Pe impregnarea argentică şi sub imersie apare un aspect striat caracteristic, dantelat, datorită unor depozite neargirofile epimembranoase situate între nişte expansiuni argirofile, în formă de măciucă ale laminei densa (fig. 81). Pe măsură ce boala progresează, îngroşarea peretelui capilar devine tot mai pronunţată (de 5—10 ori mai groasă faţă de normal). Depozitele apar pe colorația HE uşor eozinofile şi sînt greu de deosebit de alte componente ale peretelui capilar. În microscopia electronică, pe versantul extern al membranei bazale, apar depozite dense omogene sau neomogene, neargirofile, cu o densitate foarte diversă şi delimitate de expansiunile „în măciucă" ale *laminei densa*, de unde şi aspectul striat observat de microscopia optică. În stadiile incipiente ale bolii, depozitele pot trece neobservate în microscopia optică, fiind vizibile numai în microscopia electronică. În imunofluorescenţă s-au pus constant în evidenţă depozite granulare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare, fapt care sugerează rolul imunocomplexelor circulante în patogeneza acestei glomerulopatii. Spaţiul mezangial nu este în general modificat.

Interstiţiul este sediul unor reacţii inflamatorii şi în unele cazuri se semnalează plaje de celule spumoase cu un conţinut lipidic. Tubii pot prezenta modificări de tip atrofo-hipertrofic. Se admite că leziunile din nefropatia glomerulară extramembranoasă sînt ireversibile, avînd un caracter progresiv şi evoluînd, după o lungă perioadă de timp, către o glomerulonefrită cronică proliferativă şi insuficienţă renală. Cu timpul, se produce condensarea ghemului capilar, cu zone de hipo- sau hipercelularitate. Manifestările clinice par să se modifice paralel cu evoluţia leziunilor. Într-un stadiu de început proteinuria este de obicei izolată, fără hematurie, iar sindromul nefrotic, inconstant. Într-un stadiu mai avansat, cu leziuni glomerulare bine exprimate în microscopia optică, boala se manifestă în majoritatea cazurilor prin sindrom nefrotic cu hematurie microscopică moderată.

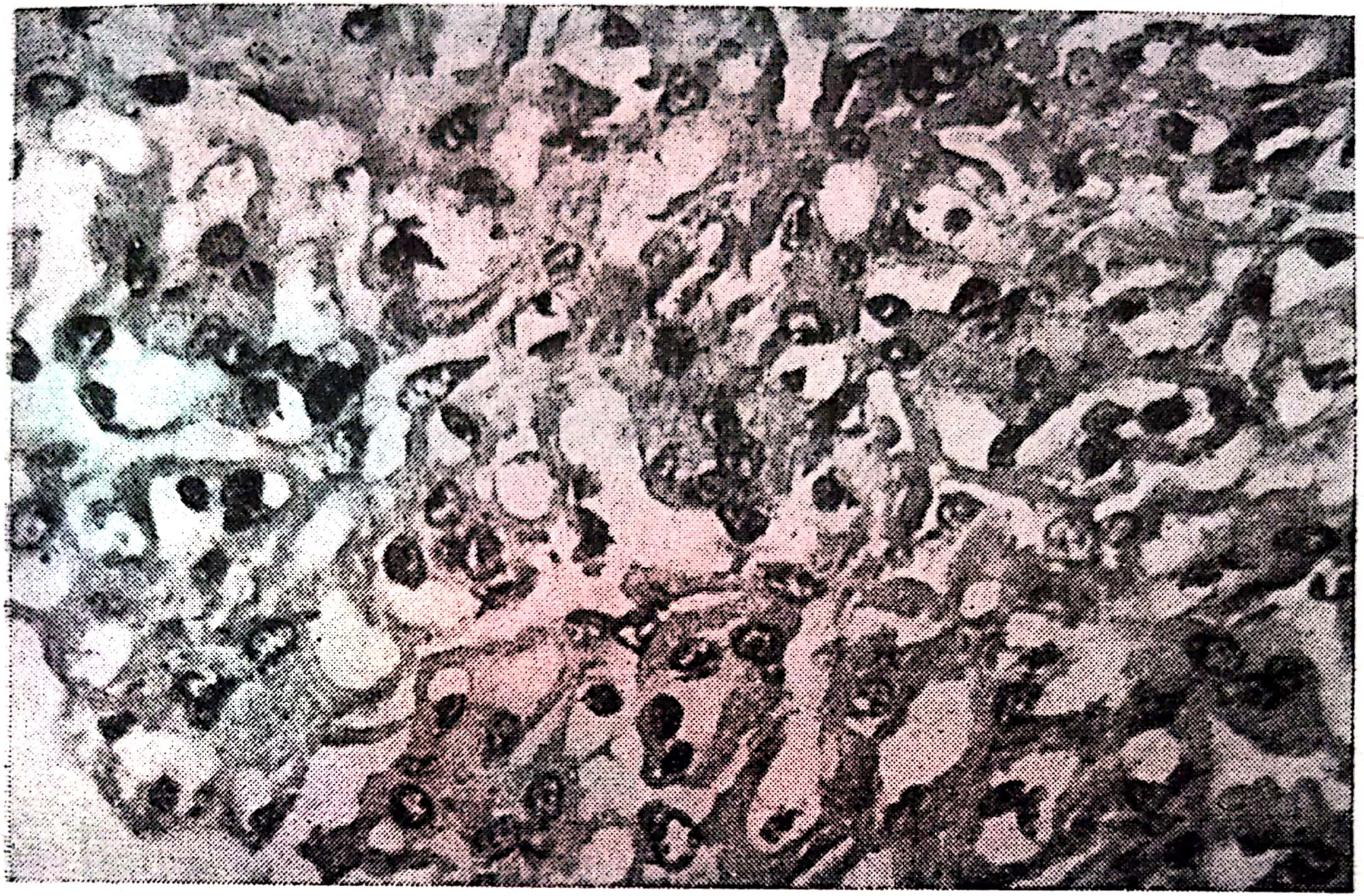


Fig. 80. — Îngroşare difuză, uniformă, a pereţilor capilarelor glomerulare cu normocelularitate (col. HE×imersie).

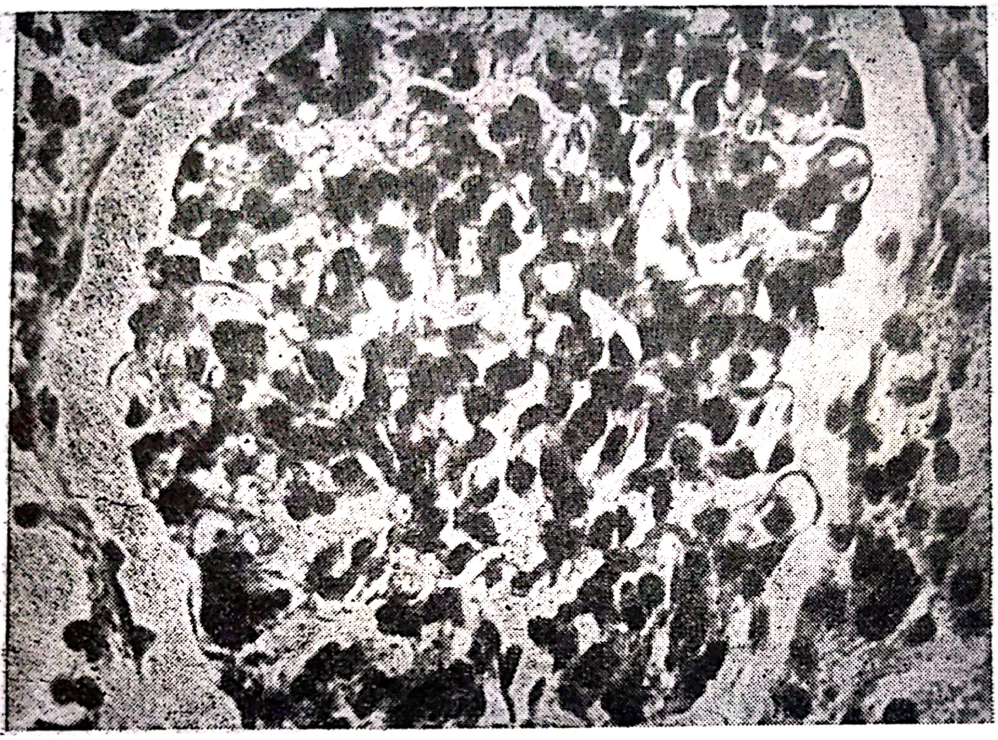


Fig. 82. — Glomerulită proliferativă difuză cu hipercelularitate endocapilară (mezangială), fără îngroşarea membranelor bazale (col. HE×600).

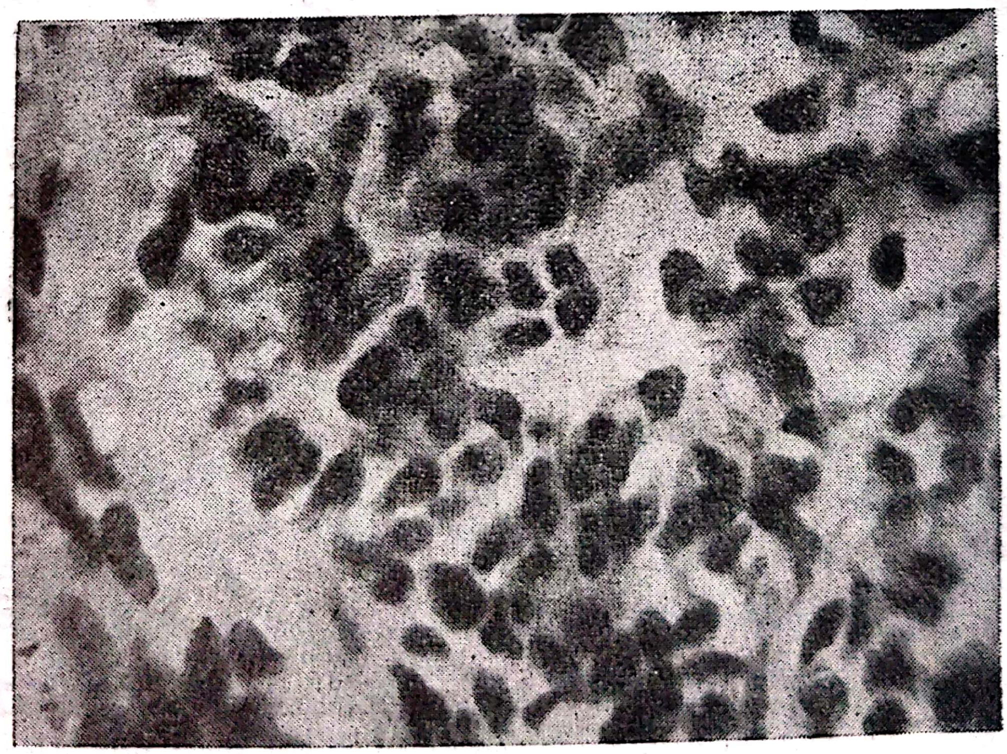


Fig. 83. — Glomerulită proliferativ-mezangială pură, fără îngroşarea membranelor bazale (col. HE × 600).

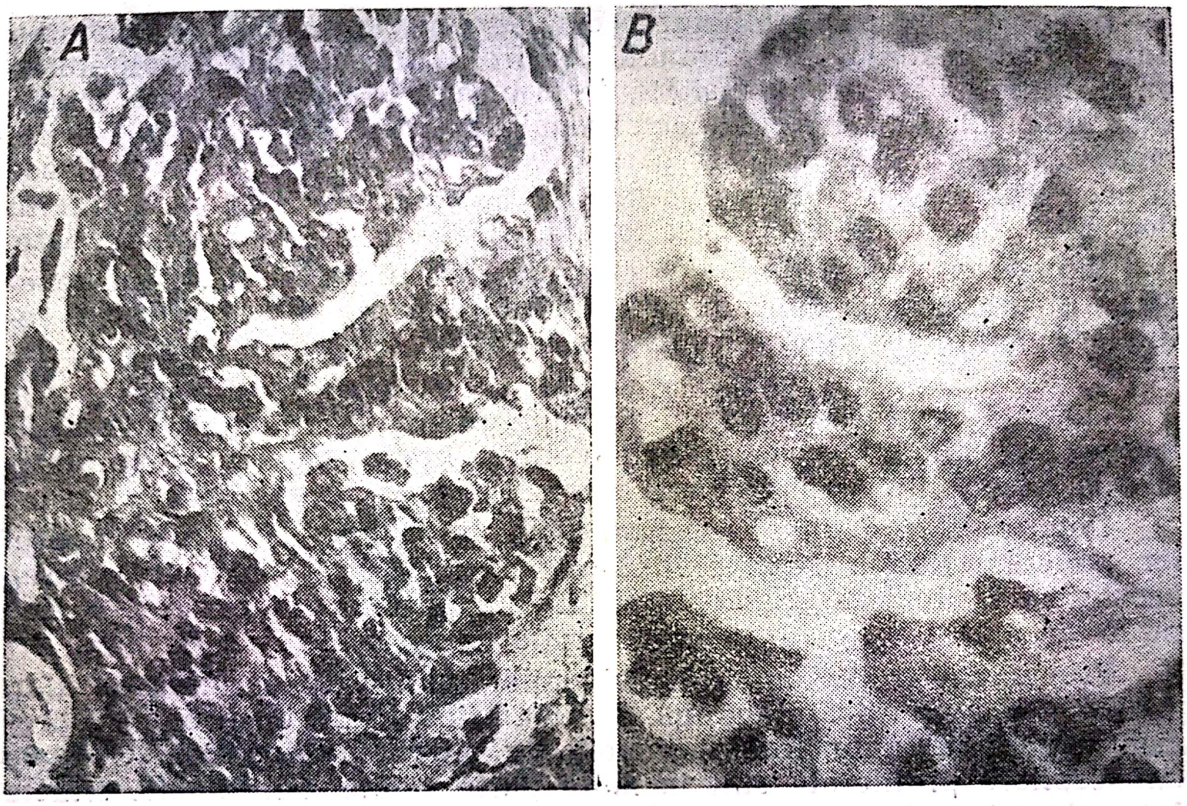


Fig. 84 A — Glomerulită proliferativ-membranoasă cu proliferarea celulelor mezangiale și îngroșarea anselor capilare (col. HE × 600); *B* — proliferarea celulelor mezangiale predominant în regiunea centrolobulară, cu îngroșarea anselor capilare glomerulare (col. HE × imersie).

Nefropatia glomerulară proliferativă difuză pură *(mezangială)*

Această formă se manifestă, clinic, prin tabloul unei glomerulonefrite acute sau al unui sindrom nefrotic cu evoluție cronică și de obicei corticorezistent. Histologic, se exprimă printr-o hipercelularitate glomerulară simplă, dată de proliferarea celulelor endocapilare (mezangiale), fără depozite sau îngroșări ale peretelui capilar (fig. 82 și 83). În unele cazuri proliferarea endocapilară apare asociată și cu leziuni proliferative extracapilare, de intensitate și extindere variabile, cu formarea de semilune focale sau difuze.

Nefropatia glomerulară membranoproliferativă *(parietoproliferativă)*

Diagnosticul histologic de ansamblu al nefropatiei glomerulare membranoproliferative se pune pe aspectul unei glomerulopatii proliferative difuze, cu îngroșarea regulată a anselor capilare glomerulare (fig. 84 *A*, *B*). Leziunile proliferative glomerulare sînt de tip endocapi-

lar (predominant prin proliferarea celulelor mezangiale), cu elaborarea unui bogat material membranoid argirofil intercapilar. Proliferarea endocapilară diferă ca intensitate de la un caz la altul (discretă, moderată, intensă). În materialul membranoid intercapilar, ca şi la nivelul membranei bazale capilare se găsesc depozite fibrinoide electronodense şi neargirofile. După localizarea lor faţă de membrana bazală se descriu depozite subendoteliale, subepitaliale, intra- sau transmembranoase.

Îngroşarea peretelui capilar este difuză sau dispersată, fiind generată atît de prezenţa depozitelor, cît şi de expansiunea citoplasmei celulelor mezangiale hiperplaziate între membrana bazală şi *lamina fenestrata.*

Datorită acestor expansiuni pe impregnarea argentică, ansele capilare apar dedublate sau cu dublu contur, în vecinătatea mezangiului sau de-a lungul întregului perete al ansei (fig. 85).

Depozitele fibrinoide neargirofile apar pe coloraţia tricrom în roşu, iar pe coloraţia cu hematoxilină-safran, în roşu-teros. Localizarea acestor depozite este greu de stabilit în microscopia optică, deoarece nu au afinităţi tinctoriale care să permită punerea lor în evidenţă.

Prin imunofluorescenţă s-a evidenţiat, la nivelul peretelui capilar, prezenţa de IgG şi β_1C-globulină (fig. 86). Microscopia electronică a precizat caracterul unor leziuni vizibile în microscopia optică. Celulele endocapilare proliferate sînt în mare parte celule mezangiale, situate într-o bogată reţea membranoidă. Proliferarea este mai accentuată în regiunea centrolobulară, unde celulele pot forma agregate voluminoase. Celulele endoteliale apar tumefiate, fără aspecte de hiperplazie, fiind bogate în organite citoplasmatice. Îngroşarea, uneori considerabilă, a peretelui capilar este realizată atît de depozite, cît şi de expansiunile citoplasmatice, continue sau întrerupte, ale celulelor mezangiale care se interpun între membrana bazală şi *lamina fenestrata.* Aceste expansiuni sînt situate între două benzi argirofile de material membranoid, care se reunesc la intervale neregulate. Banda externă este membrana bazală propriu-zisă, iar banda internă aparţine matricei mezangiale. Argirofilia acestor benzi explică aspectul „în dublu contur" al anselor capilare, vizibil pe impregnarea argentică. Depozitele în poziţie endo- sau extramembranoasă sînt electronodense, fin granulare sau fibrilare şi corespund aşa-ziselor depozite fibrinoide vizibile în microscopia optică. Aceste depozite sînt uşor de reperat cînd au o densitate mai mare decît cea a membranei bazale şi a matricei mezangiale. Depozitele subendoteliale (endomembranoase) sînt localizate în anumite porţiuni ale anselor capilare, sub *lamina fenestrata* sau sub nucleii celulelor endoteliale. Depozitele mezangiale sînt difuze sau dispersate şi deseori în continuitate cu depozitele subendoteliale. Depozitele extramembranoase (subepiteliale) apar dispersate pe versantul extern al membranei bazale, dispuse în grămezi sau benzi. Depozitele de fibrină polimerizată se găsesc uneori libere în lumenul capilar sau incluse într-un material mai puţin dens, care oblitereazǎ lumenul şi care vine în contact direct cu membrana bazală, fără interpunerea *laminei fenestrata.*



Fig. 85. — Aspecte de dedublare a membranei bazale capilare (impregnare argentică — metenamină × imersie).

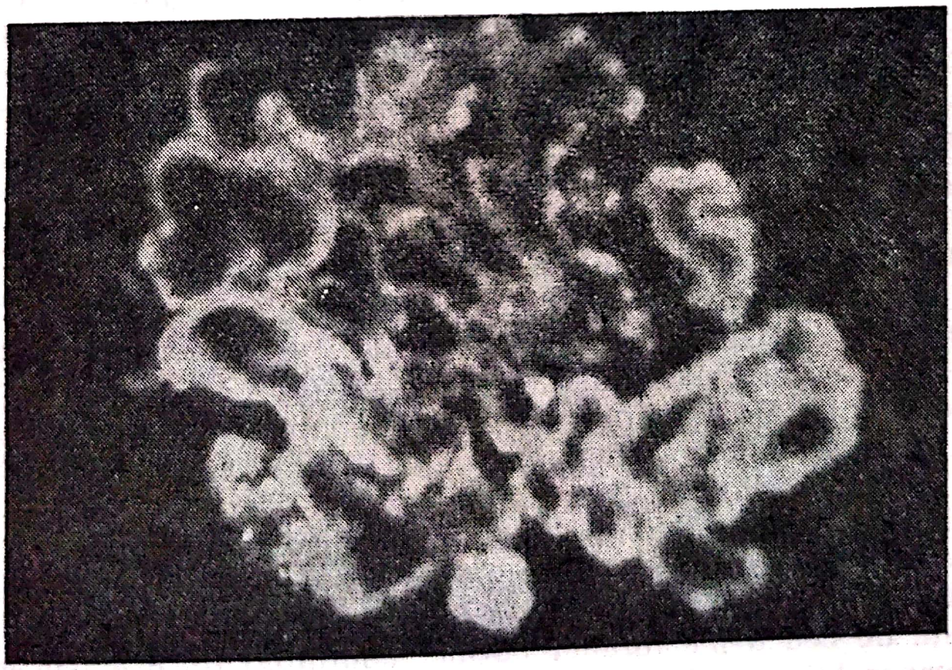


Fig. 86. — Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare (imunofluorescență × 600).

lar (predominant prin proliferarea celulelor mezangiale), cu elaborarea unui bogat material membranoid argirofil intercapilar. Proliferarea endocapilară diferă ca intensitate de la un caz la altul (discretă, moderată, intensă). În materialul membranoid intercapilar, ca şi la nivelul membranei bazale capilare se găsesc depozite fibrinoide electronodense şi neargirofile. După localizarea lor faţă de membrana bazală se descriu depozite subendoteliale, subepitaliale, intra- sau transmembranoase.

Îngroşarea peretelui capilar este difuză sau dispersată, fiind generată atît de prezenţa depozitelor, cît şi de expansiunea citoplasmei celulelor mezangiale hiperplaziate între membrana bazală şi *lamina fenestrata*.

Datorită acestor expansiuni pe impregnarea argentică, ansele capilare apar dedublate sau cu dublu contur, în vecinătatea mezangiului sau de-a lungul întregului perete al ansei (fig. 85).

Depozitele fibrinoide neargirofile apar pe coloraţia tricrom în roşu, iar pe coloraţia cu hematoxilină-safran, în roşu-teros. Localizarea acestor depozite este greu de stabilit în microscopia optică, deoarece nu au afinităţi tinctoriale care să permită punerea lor în evidenţă.

Prin imunofluorescenţă s-a evidenţiat, la nivelul peretelui capilar, prezenţa de IgG şi β_1C-globulină (fig. 86). Microscopia electronică a precizat caracterul unor leziuni vizibile în microscopia optică. Celulele endocapilare proliferate sînt în mare parte celule mezangiale, situate într-o bogată reţea membranoidă. Proliferarea este mai accentuată în regiunea centrolobulară, unde celulele pot forma agregate voluminoase. Celulele endoteliale apar tumefiate, fără aspecte de hiperplazie, fiind bogate în organite citoplasmatice. Îngroşarea, uneori considerabilă, a peretelui capilar este realizată atît de depozite, cît şi de expansiunile citoplasmatice, continue sau întrerupte, ale celulelor mezangiale care se interpun între membrana bazală şi *lamina fenestrata.* Aceste expansiuni sînt situate între două benzi argirofile de material membranoid, care se reunesc la intervale neregulate. Banda externă este membrana bazală propriu-zisă, iar banda internă aparţine matricei mezangiale. Argirofilia acestor benzi explică aspectul „în dublu contur" al anselor capilare, vizibil pe impregnarea argentică. Depozitele în poziţie endo- sau extramembranoasă sînt electronodense, fin granulare sau fibrilare şi corespund aşa-ziselor depozite fibrinoide vizibile în microscopia optică. Aceste depozite sînt uşor de reperat cînd au o densitate mai mare decît cea a membranei bazale şi a matricei mezangiale. Depozitele subendoteliale (endomembranoase) sînt localizate în anumite porţiuni ale anselor capilare, sub *lamina fenestrata* sau sub nucleii celulelor endoteliale. Depozitele mezangiale sînt difuze sau dispersate şi deseori în continuitate cu depozitele subendoteliale. Depozitele extramembranoase (subepiteliale) apar dispersate pe versantul extern al membranei bazale, dispuse în grămezi sau benzi. Depozitele de fibrină polimerizată se găsesc uneori libere în lumenul capilar sau incluse într-un material mai puţin dens, care obliterează lumenul şi care vine în contact direct cu membrana bazală, fără interpunerea *laminei fenestrata*.



Fig. 85. — Aspecte de dedublare a membranei bazale capilare (impregnare argentică — metenamină × imersie).

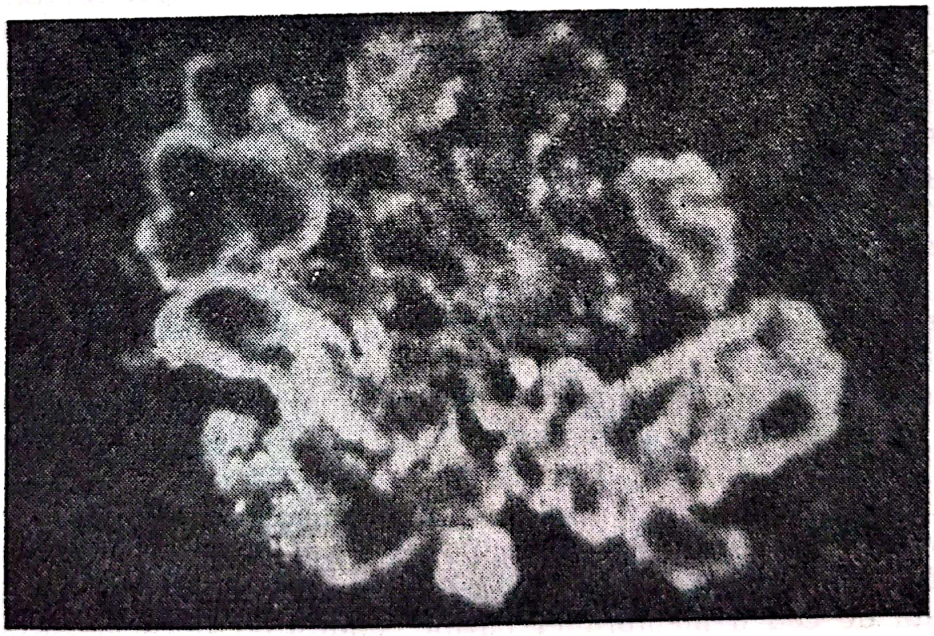


Fig. 86. — Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare (imunofluorescență × 600).

Leziunile tubulo-interstiţiale din NGMP sînt frecvent întîlnite şi de intensităţi diferite. Tubii pot conţine picături lipidice hialine. Interstiţiul este sediul unor focare de scleroză, mai mult sau mai puţin dense, cu infiltrat leucocitar şi plasmocitar dispus mai ales periglomerular. În cazurile mai avansate se pot întîlni plaje de histiomacrofage cu citoplasmă spumoasă şi cu conţinut lipidic. Intima vaselor arteriale este îngroşată prin depozite hialine.

Modificările structurale din NGMP sînt de obicei stabile, iar remisiunea lor este posibilă prin drenarea depozitelor şi regresiunea leziunilor proliferative.

Din cadrul NGMP se pot contura două forme histologice: glomerulopatia cu depozite dense în membrana bazală capilară şi glomerulopatia lobulară.

Glomerulopatia cu depozite dense (descrisă mai frecvent la copil) se caracterizează prin depozite dense în membrana bazală cu un aspect amorf, intens argirofil, avînd o distribuţie difuză sau focală. Pe impregnarea argentică iau o coloraţie brună-negricioasă. Sînt foarte cromofile şi se colorează intens cu hematoxilină — safran, verde de lumină, PAS. Prin imunofluorescenţă s-a demonstrat o importantă fixare sub formă de granule de β_1C- şi β_1A-globulină, precum şi de IgG, IgM şi IgA în mezangiu şi de-a lungul peretelui capilar.

Glomerulopatia lobulară *(glomerulonefrita lobulară cronică)* este o formă histologică a nefropatiei glomerulare membranoproliferative, determinată de o marcată îngroşare a ţesutului mezangial, conferind glomerulului un aspect lobular. Se întîlneşte atît în GNC primitive, cît şi în GNC poststreptococice. Este frecvent asociată cu sindromul nefrotic. Un aspect histologic caracteristic îl constituie accentuarea desenului lobular, cu individualizarea lobulilor, luînd aspectul unor degete de mănuşă (fig. 87). În porţiunea centrolobulară leziunile au un caracter proliferativ sau nodular-hialin (fig. 88). Ele afectează toţi lobulii dintr-un glomerul, spre deosebire de leziunile nodulare din diabet, care sînt limitate numai la un număr restrîns de lobuli. În stadiile incipiente porţiunea centrolobulară apare îngroşată printr-un spor de matrice mezangială, cu proliferarea celulelor mezangiale (glomerulopatia lobulară cu hipercelularitate). Capilarele periferice sînt ectaziate, cu îngroşări mai mult sau mai puţin uniforme. Într-un stadiu mai avansat în porţiunea centrală a lobulilor se găsesc noduli voluminoşi acelulari, de aspect hialin-granular, aproximativ egali în volum (glomerulopatia lobulară hialino-acelulară). Vestigii de nuclei se observă de regulă la periferia nodulilor. Unii glomeruli pot fi complet hialinizaţi, cu formarea unor sfere omogene hialine, similare cu cele din stadiul avansat al GNC. În microscopia electronică nodulii centrolobulari au o densitate apropiată de cea a membranei bazale, conţinînd fibre al căror aspect este comparabil cu cel al fibrelor de colagen. Membrana bazală capilară este îngroşată prin depozite subendoteliale sau subepiteliale.

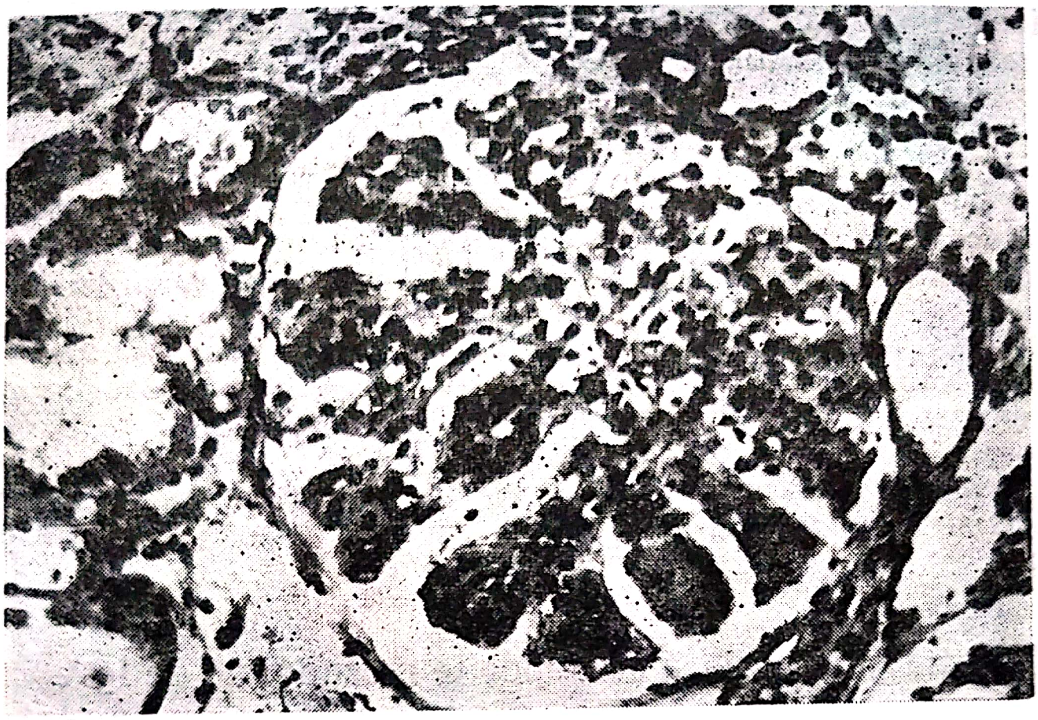


Fig. 87. — Glomerulită lobulară, cu accentuarea desenului lobular și proliferarea celulelor mezangiale în porțiunea centrolobulară (col. HE × 400).

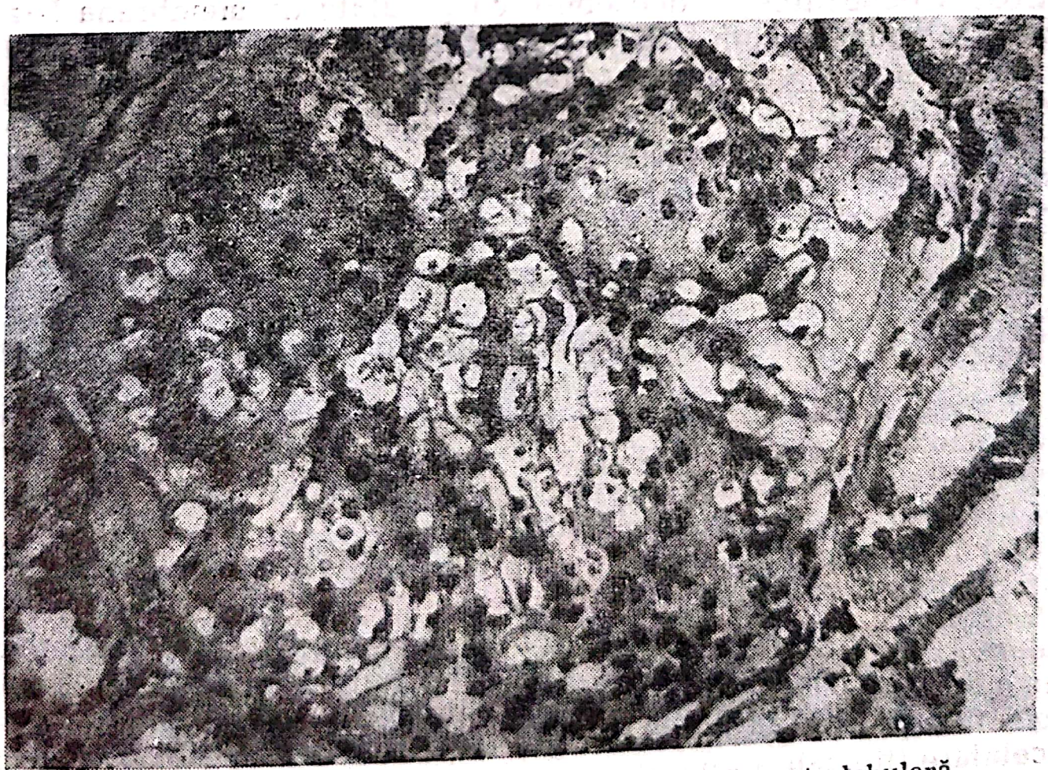


Fig. 88. — Glomerulită lobulară cu hialinoză centrolobulară (col. HE×600).

Nefropatia glomerulară proliferativ-extracapilară
(extracapilară subacută, rapid-progresivă)

Aceasta se caracterizează prin prezența unui mare număr de semilune epiteliale în glomeruli, cu proliferarea celulelor endocapilare și o hipercelularitate asemănătoare cu cea din glomerulonefrita acută. Pe lîngă aceste modificări se mai întîlnesc infiltrate de polimorfonucleare de intensități variabile, focare de necroză și fibroze cicatriceale, tromboze intracapilare. Semilunele epiteliale formează o structură multistratificată, alcătuită din semilune recente sau pe cale de organizare și colagenizare. Evoluția clinică este direct legată de numărul de glomeruli afectați. În microscopia electronică membrana bazală capilară apare îngroșată, neregulată, prin depozite electronodense cu o localizare subendotelială și în mezangiu. În imunofluorescență se remarcă depozite de IgG și β_1C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare glomerulare.

Nefropatia glomerulară cu depozite mezangiale de IgA

Leziunile histologice din glomerulopatia cu depozite mezangiale de IgA pot avea un caracter difuz, focal și segmentar. Mezangiul apare în toate aceste cazuri îngroșat prin depozite mezangiale și endomembranoase PAS-pozitive, mai mult sau mai puțin voluminoase. În imunofluorescență se evidențiază depozite mezangiale de IgA. În microscopia electronică depozitele se deosebesc cu greutate de membrana bazală și de matricea mezangială. Citoplasma celulelor mezangiale apare intricată cu aceste depozite și se extinde între membrana bazală capilară și celulele endoteliale, realizînd aspectul „în dublu contur" al peretelui capilar (fig. 89). Acest tip de glomerulopatie se însoțește foarte rar de sindrom nefrotic. Evoluția clinică este, în marea majoritate a cazurilor, foarte îndelungată.

Nefropatia glomerulară cronică difuză — stadiul avansat

În acest stadiu histologic de evoluție este greu de recunoscut procesul lezional preexistent, datorită dezorganizărilor structurale de la nivelul întregului parenchim renal. Leziunile sînt comune atît nefropatiilor glomerulare poststreptococice, cît și celor primitive. Histologic, se remarcă prezența unui important polimorfism lezional, cu afectarea în grade variabile a tuturor structurilor renale. Glomerulii, interesați într-un număr mare, prezintă o varietate de leziuni (cu excepția formelor lobulară și extramembranoasă, în care leziunile sînt mai mult sau mai puțin uniforme). Un număr însemnat de glomeruli apar cu hialinizări segmentare sau totale, fiind transformați în mici sfere omogene hialine și acelulare (fig. 90). Leziunile glomerulare intermediare constau în proliferări endocapilare și extracapilare, cu semilune fibrozate și simfize

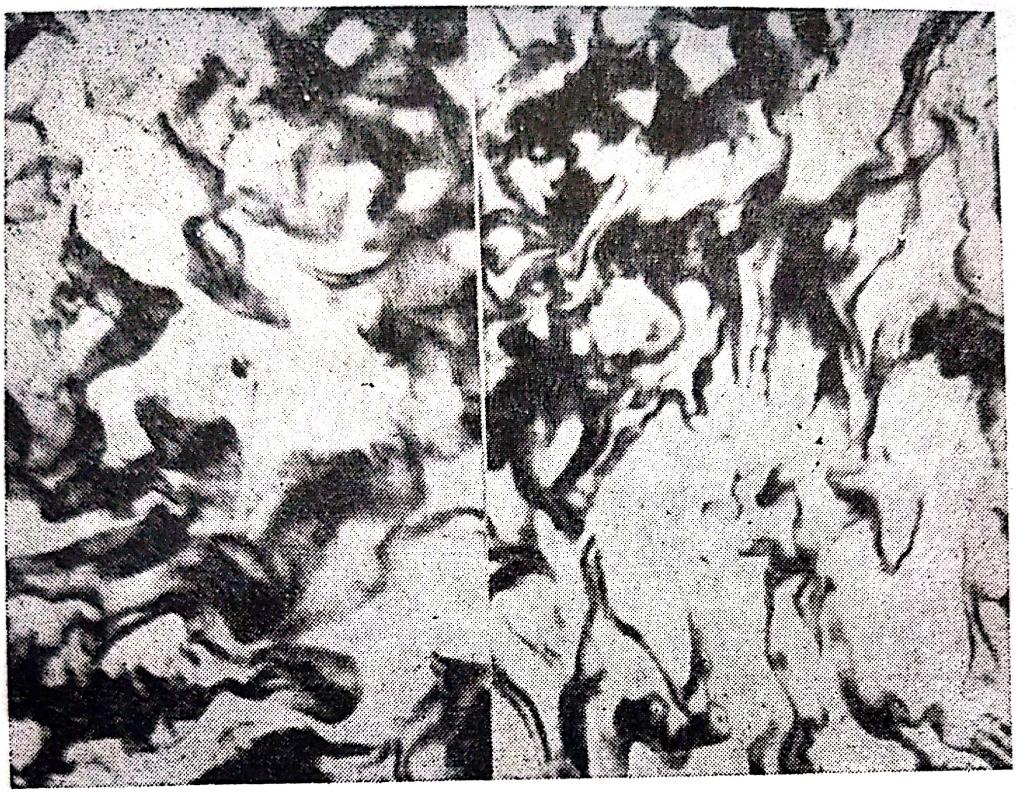


Fig. 89. — Aspect „în dublu contur“ al peretelui capilar glomerular (impregnarea argentică — metenamină×imersie)



Fig. 90. — Hialinizare totală a unor glomeruli, cu infiltrat limfocitar periglomerular, atrofii şi dilatări ale tubilor (col. HE×200).



Fig. 91. — Glomeruli hialinizaţi cu dilatări ale tubilor şi frecvenţi cilindri hialini în lumen (col. HE×200).

parieto-capilare. Spaţiul mezangial şi membranele bazale capilare prezintă îngroşări de diferite grade. Numai un mic număr de glomeruli sînt indemni de leziuni sau cu modificări minime. Acest spectru larg de leziuni glomerulare de diferite intensităţi şi care variază de la un glomerul la altul ar explica suportul funcţional al rinichiului pentru o perioadă lungă de timp. În microscopia electronică glomerulii apar hialinizaţi, ca nişte agregate de material electronodens, sau ca structuri fibrilare, interanastomotice. La nivelul capilarelor glomerulare restante, membrana bazală este îngroşată, cu un aspect danţelat.

Tubii prezintă diferite grade de atrofie, mergînd pînă la completa lor dispariţie, mai ales în zonele corespunzătoare glomerulilor hialinizaţi. Alţi tubi sînt dilataţi, cu frecvenţi cilindri hialini sau pigmentari în lumen şi cu focare de distrofie hialină a epiteliului (fig. 91). Prezenţa unui infiltrat leucocitar endotubular indică de obicei o infecţie terminală. Ocazional, apar frecvente hematii în tubi, în mod deosebit la bolnavii cu hipertensiune malignă terminală. În formele lobulare şi extramembranoase sau membranoase epiteliul tubular conţine picături lipidice mai pronunţate în segmentul proximal.

Interstiţiul este sediul unei fibroze fine, difuze, populat fiind cu infiltrate inflamatorii cronice limfoplasmocitare în număr variabil. Infiltratele inflamatorii sînt dispuse, mai ales, în jurul glomerulilor hialinizaţi (92 *A*, *B*). Arterele interlobulare arcuate apar îngroşate în grade diferite, prin infiltrarea hialină a intimei şi fibroelastoză. În cazurile cu

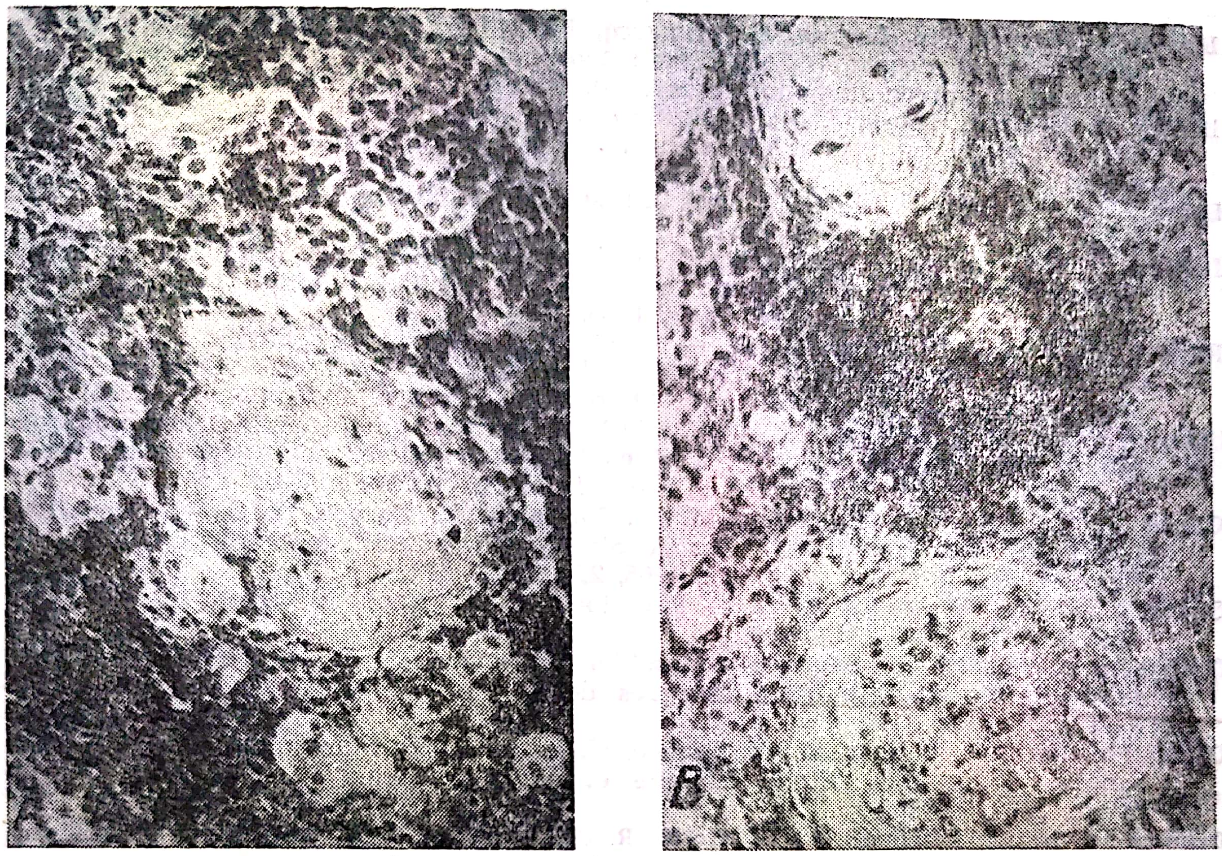


Fig. 92 A — Glomeruli hialinizaţi cu marcat infiltrat limfoplasmocitar periglomerular (col. HE×200). *B* — infiltrate limfoplasmocitare micronodulare între glomerulii hialinizaţi (col. HE×200).

hipertensiune malignă se produc leziuni de necroză fibrinoidă la nivelul arteriolelor.

Între diferitele tipuri lezionale din GNC şi manifestările clinice nu există corelaţii constante. GNC cu un tablou histologic bine precizat poate să se traducă prin semne clinico-biologice diferite, după cum un anumit tablou clinico-biologic poate avea ca substrat aspecte morfologice diverse.

Evoluţia GNC este variabilă şi adesea imprevizibilă (evoluţie subacută, lent-progresivă, către stabilizare, cu puseu de acutizare). Evoluţia poate să fie accelerată de diferite stări patologice (infecţioase, graviditate şi altele).

BIBLIOGRAFIE

Bariéty, J. — Les syndromes néphrotiques, Thèse (Médicine), Paris, 1964.

Bariéty, J., Lagrue, G., Fritel, D., Milliez, P. — Les divers aspects ultrastructuraux des glomérulopathies dites extramembraneuses, J. Urol. Néphrol., 1968, **74**, 1 002.

Bariéty, J., Druet, Ph., Lagrue, G., Samarcq, P., Milliez, P. — Les glomérulopathies „extramembraneuses" (GEM). Etude morphologique en microscopie optique, électronique et en Immunofluorescence, Path. et Biol., 1970, 18, 5.
Berger, J., Galle, P., Mery, J. Ph. — Étude critique de la notion de glomérulonéphrite membraneuse. În: „Actualités néphrol. Hôp. Necker", Flammarion et Cie, Paris, 1963, 193.
Berger, J., Galle P. — Dépôts denses au sein des membranes basales du rein, Presse méd., 1963, 71, 2 351.
Berger, J., Montera, H. de Hinglais, N. — Comment évoluent les lésions rénales des malades atteints de syndrome néphrotique. În: „Actualités néphrol. Hôp. Necker", Flammarion et Cie, Paris, 1966, 265.
Burkholder, P. M., Bradford, W. D. — Proliferative Glomerulonephritis in Children. A Correlation of Varied Clinical and Pathological Patterns Utilizing Light, Immunofluorescence and Electron Microscopy, Amer. J. Path., 1969, 56, 423.
Burkholder, P. M., Marchand, A. — Correlative Light Immunofluorescent and Electron Microscopy of the Glomerular Lesions in Mixed Membranous and Proliferative Glomerulonephritis of Humans, Amer. J. Path., 1970, 59, 57 a.
Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L., Porush, J. G. — Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults. A Study and Classification Based on Renal Biopsies, New Engl. J. Med., 1965, 272, 165.
Churg, J., Habig, R., White, R. H. — Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children, Lancet, 1970, I, 1 299.
Dubigeon, F., Buzelin, F., Mussini-Montpellier, J. — Remarques à propos de glomérulonéphrites membrano-prolifératives de 37 cas, Arch. Anat. de cytol. Path., 1976, 24, 231.
Druet, Ph., Bariéty, J., Bernard, D., Lagrue, G. — Les glomérulopathies à dépôts mésangiaux d'IgA-IgG. Étude clinique et morphologique de 52 cas, Presse méd., 1970, 78, 583.
Drummond, K. N., Michael, A. F., Good, R. A., Vernier, R. L. — Immunopathologic studies in nephrotic syndrome, J. Pediat., 1964, 65, 1 114.
Galle, P., Mahieu, P. — Electron Dense Alteration of Kidney Basement Membranes, Amer. J. Med., 1975, 58, 749.
Georgescu, L. — The Role of Capillary Wall in the Histogenesis of Glomerular Diseases, Rev. roum. Embryol. Morphol., 1975, 3, 181.
Grouennec, G. — Les glomérulonéphrites mésangio-prolifératives. À propos de 29 observations, Thèse, Nantes, 1975.
Habib, R., Kleinknecht, C., Gubler, M. C., Levy, M. — Idiopathis Membranoproliferative Glomerulonephritis in Children. Report of 105 cases, Clin, Nephrol., 1973, 1, 194.
Habib, R. — Classification anatomique des néphropathies glomérulaires, Pädiat. Fortbild. Prax., 1970, 28, 3.
Habib, R., Loirat, C., Gubler, M. C., Levy, M. — Démembrement des glomérulonéphrites membrano-prolifératives. În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker, Flammarion et Cie, Paris, 1974, 157.
Habib, R., Gubler, M. C., Loirat, C., Ben Maiz, H., Levy, M. — Dense Deposit Disease. A Variant of Membranoproliferative Glomerulonephritis, Kidney. Int., 1975, 7, 204.
Habib, R., Kleinknecht, G. L., Royer, P. — Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant. Classification et étude anatomoclinique de 406 observations, Arch. franç. Pediat., 1971, 28, 277.
Hardwicke, J., Blainey, J. D. — The Nephrotic Syndrome. În: „Proc. Int. Congr. Nephrol." Washington, 1966 (ed. Lovell Becker, E.), A. G. S. Karger, Basel, 1967 (în vol.).
Heptinstall, R. H. — În: „Pathology of the Kidney", J. & A. Churchill, Londra, 1966, p. 369.
Humair, L. M. — Apport de l'immunofluorescence dans le diagnostic des maladies rénales, Helv. med. Acta, 1968, 48, suppl., 137.
Mandalenakis, N., Mendoza, N., Pirani, C., Pollak, V. — Lobular Glomerulonephritis and Membranoproliferative Glomerulonephritis, Medicine (Baltimore), 1971, 50, 319.

Michael, A. F., Drummond, K. N., Vernier, R. L., Good, R. A. — Immunologic Basis of Renal Disease, Pediat. Clin. N. Amer., 1964, 14, 685.
Michael, A. F., Herdman, R. C., Fish, A. J., Pickering, R. J., Vernier, R. L. — Chronic Membranoproliferative Glomerulonephritis with Hypocomplementemia, Transplant. Proc., 1969, 1, 925.
Nagel, R. B., Kohnen, P. W., Bulger, R. E., Stricker, G. E., Benditt, E. P. — Ultrastructure of Human Renal Obsolescent Glomeruli. Lab. Invest., 1969, 21, 519.
Okuda, R., Watanabe, Y., Yamamoto, Y., West, C. D. — The Origin of Membranoproliferative Nephritis. Evidence Against an Origin from Acute Poststreptococcal Nephritis, Amer. J. Dis. Child., 1970, 119, 291.
Richet, G., Chevet, D., Morel-Maroger, L. — Serial Biopsies in Diffuse Proliferative Glomerulonephritis (ed. Kinkaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell, Becker, E.), John Wiley Sons, New York, 1973.
Rossmann, P., Jirka, J., Hradcová. — Extramembranous Deposits and Membranous Glomerulonephritis, Wirchows Arch. Abt. A. Path. Anat., 1973, 356, 293.
Stejskal, I., Pirani, C. L. — Discontinuities (Gaps) of the Glomerular Capillary Wall and Basement Membrane in Renal Disease, Lab. Invest., 1973, 28, 149.
White, R. H. R., Glascow, E. F., Mills, R. H. — Clinicopathological Study of Nephrotic Syndrome in Childhood, Lancet, 1970, I, 1 353.

Nefropatia lupică

Lupusul eritematos diseminat (L.E.D.) este o boală de colagen cu caracter sistemic și de etiologie necunoscută. Printre determinările viscerale rinichiul este interesat în 50—70% din cazuri, reprezentînd o cauză majoră a mortalității în această boală. Tabloul clinic al nefropatiei lupice variază foarte mult — de la manifestări discrete, la manifestări severe —, în raport cu natura, gravitatea și întinderea leziunilor histologice. Sindromul nefrotic și insuficiența renală sînt prezente în peste 50% din cazurile de nefropatie lupică.

Dificultățile de diagnostic clinico-biologic al nefropatiei lupice au putut fi depășite prin folosirea puncției-biopsii renale. Acest examen a permis stabilirea tabloului lezional, momentul de apariție și dinamica alterărilor structurale, precum și stabilirea unor corelații între manifestările clinice și devierile morfologice.

Leziunile renale în nefropatia lupică sînt localizate inițial la nivelul glomerulilor și prezintă un spectru larg de aspecte histologice, incluzînd: proliferarea celulelor endocapilare, necroze segmentare, depozite de material fibrinoid și de imunoglobuline, îngroșări și anomalii ale membranei bazale, corpi hematoxilinici, semilune epiteliale, trombi hialini, cicatrice fibroase și altele. Aceste leziuni au o distribuție difuză sau segmentară la nivelul glomerulilor, în combinații variate și de o intensitate care diferă de la un bolnav la altul.

Leziunile proliferative reprezintă un aspect pregnant și poate să constituie singura modificare lezională în cazurile precoce. Procesul de proliferare interesează celulele endocapilare (îndeosebi celulele mezangiale) și, inconstant, celulele podocitare și parietale ale capsulei. Proliferarea apare mai evidentă în porțiunea centrală a lobulilor și poate fi asociată și cu alte tipuri de leziuni.

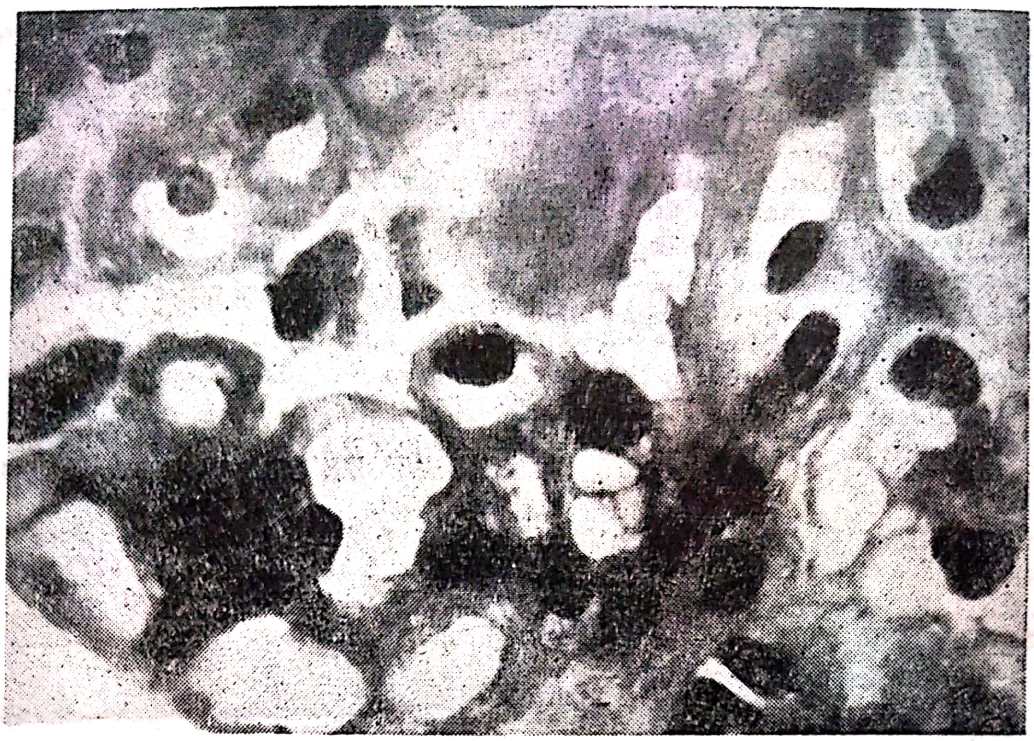


Fig. 93. — Îngroşarea difuză şi uniformă a pereţilor capilari glomerulari (col. HE×imersie).

Îngroşarea peretelui capilar şi aspectul „în ansă de sîrmă" („wire-loop"). Aspectul „în ansă de sîrmă" nu este considerat specific, dar este frecvent observat printre leziunile active din nefropatia lupică. Pe coloraţiile uzuale, şi în microscopia optică peretele capilar apare rigid, îngroşat, intens eozinofil, contrastînd net cu aspectul capilarelor neafectate (fig. 93).

Îngroşarea poate să intereseze numai cîteva anse capilare sau totalitatea capilarelor dintr-un glomerul. Pe coloraţiile PAS, tricrom Masson se pot evidenţia, la nivelul pereţilor capilari, depozite care prezintă unele afinităţi tinctoriale asemănătoare fibrinoidului. Investigaţiile histochimice şi imunohistochimice au arătat conţinutul bogat în fibrină şi fibrinogen al depozitelor de fibrinoid. Pe impregnarea argentică apar depozite cenuşii mai abundente pe versantul intern al membranei bazale. Microscopia electronică a clarificat şi precizat localizarea materialului de depozit şi natura leziunii „în ansă de sîrmă". În glomeruli se găsesc depozite granulare, osmofile sau electronodense, care corespund materialului fibrinoid descris în microscopia optică, localizat subendotelial. În formele mai severe întreaga membrană bazală este delimitată de depozite groase în poziţie endo- şi extramembranoasă. Material osmofil apare adesea în ţesutul mezangial şi chiar în grosimea membranei bazale, prin încorporarea probabilă a depozitelor endo- sau extramembranoase. Focarele de necroză frecvent observate în microscopia optică, dar nedecelate în microscopia electronică, par să reprezinte false imagini produse de depozitele abundente „fibrinoide" care acoperă peretele capilar. Citoplasma celulelor endoteliale şi mezangiale

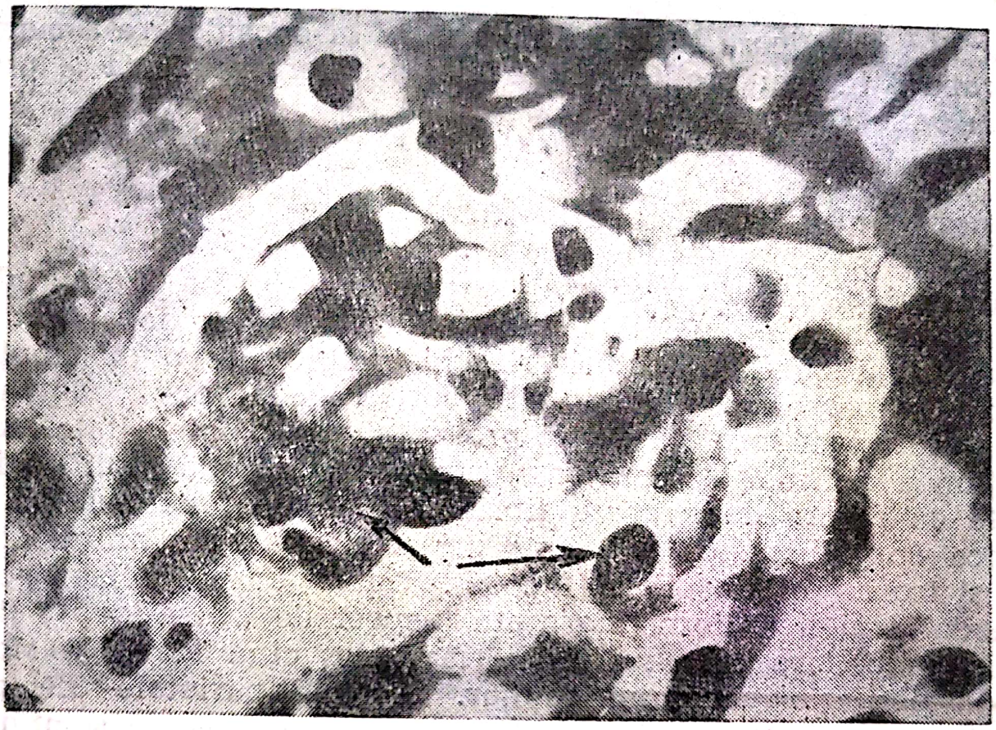


Fig. 94. — Corpi hematoxilinici intracapilari, de formă rotundă sau ovalară, constituiţi din agregate de material bazofil (col. HE×imersie).

apare tumefiată, conţinînd mici granule osmofile, fapt care sugerează originea plasmatică a acestor materiale fagocitate şi depozitate la nivelul membranei bazale capilare. În imunofluorescenţă, la nivelul depozitelor şi de-a lungul membranei bazale capilare, s-au pus în evidenţă depozite granulare de IgG şi β_1C-globuline.

Corpii hematoxilinici (corpii Gross) apar ca mici agregate de material amorf, bazofil, cu formă rotundă sau ovalară, de dimensiuni care nu depăşesc mărimea unui nucleu şi care se colorează în mov-albăstrui pe coloraţia HE sau în roşu-purpuriu pe coloraţia Feulgen. Se întîlnesc ca formaţiuni unice sau multiple în grosimea focarelor de necroză şi mai rar în lumenul capilarelor glomerulare sau intertubulare (fig. 94). Se pot confunda cu trombii hialini, care au de asemenea o tentă bazofilă. Specificitatea corpilor Gross a fost dedusă prin stabilirea identităţii lor citochimice cu structurile care se formează în cursul fenomenului Hargraves (celulele lupice). Sînt alcătuiţi din ADN parţial depolimerizaţi, γ-globuline, baze purinice şi pirimidinice. Unele investigaţii histochimice au condus la concluzia că în structura corpilor hematoxilinici ar intra o proteină de origine nenucleară, în asociere cu un ADN nedepolimerizat.

Corpii hematoxilinici nu sînt patognomonici pentru nefropatia lupică, deoarece se găsesc şi în alte nefropatii, dar identificarea lor alături de alte leziuni glomerulare devine semnificativă pentru diagnostic (sînt prezenţi într-o proporţie de 20—30% din cazurile de nefropatie lupică cu leziuni active). Cu toată marea diversitate a leziunilor s-a pu-

tut stabili o *clasificare histologică*, care ia în considerare 3 mari grupe de nefropatii lupice: proliferativ-focale, proliferativ-difuze și proliferativ-membranoase.

Nefropatia lupică proliferativ-focală

Numărul glomerulilor afectați este sub 50% din totalul glomerulilor dintr-o biopsie renală. Restul glomerulilor sînt de aspect normal sau cu leziuni minime. Modificările histologice au o distribuție segmentară, interesînd numai anumite porțiuni sau lobuli dintr-un glomerul. Celulele endocapilare sînt proliferate cu o intensitate mai mare în porțiunea centrală a lobulilor afectați. Modificările proliferative sînt asociate cu focare de necroză fibrinoidă (în grosimea cărora se pot identifica corpi hematoxilinici, resturi nucleare), cu infiltrat de neutrofile și trombi intracapilari (fig. 95). Unele anse capilare periferice sînt moderat și neuniform îngroșate (aspect de „wire-loop") (fig. 96). Celulele podocitare apar tumefiate, mai ales cînd leziunile sînt localizate la periferia ghemului capilar. Celulele parietale ale capsulei pot participa în procesul de proliferare, cu formarea de semilune epiteliale. Lumenul unor capilare este obstruat prin trombi hialini sau prin tumefierea și proliferarea celulelor endocapilare. Trombii hialini sînt frecvent întîlniți în nefropatia lupică, fiind în contact direct cu peretele capilar. Pe colorațiile uzuale unele anse capilare par necrozate, dar pe colorația PAS sau impregnare se recunoaște membrana bazală îngroșată sau de grosime normală. Se produc frecvente simfize între ghemul capilar și capsulă, cu reacții inflamatorii acute la nivelul interstițiului din vecinătatea porțiunilor afectate din glomeruli.

Pe măsură ce boala avansează leziunile focale pot să devină difuze, imprimînd un caracter sever și persistent manifestărilor clinice.

Nefropatia lupică proliferativ-difuză

În acest tip de nefropatie lupică leziunile glomerulare sînt similare celor din forma proliferativ focală, dar mult mai extinse și mai severe, cu interesarea unui mare număr sau a tuturor glomerulilor. Hipercelularitatea este realizată de proliferarea celulelor endocapilare (mezangiale). Leziunile proliferative sînt asociate cu depozite fibrinoide și îngroșări neuniforme ale peretelui capilar (wire-loop"), necroze de anse cu trombi hialini intracapilari, semilune fibroepiteliale cu simfize parieto-capilare (fig. 97). Leziunile tubulare sînt mai mult sau mai puțin proeminente, în raport și cu severitatea modificărilor glomerulare. Infiltrarea cu picături hialine a epiteliului segmentelor tubulare proximale devine evidentă în stadiile avansate și cu proteinurie severă. Alte segmente tubulare pot fi apropiate sau dilatate, cu cilindri hialini mai frecvenți în cazurile însoțite de sindrom nefrotic. Interstițiul în stadiile mai avansate este sediul unei fibroze fine, cu infiltrat inflamator

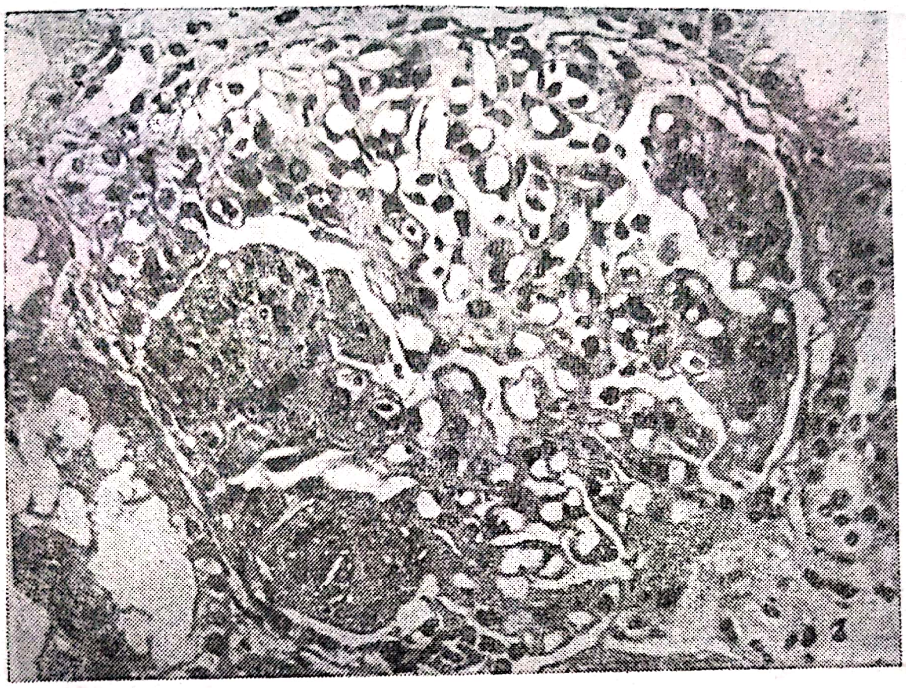


Fig. 95. — Glomerulită proliferativă cu focare de necroză fibrinoidă la nivelul unor lobuli (col. HE×600).

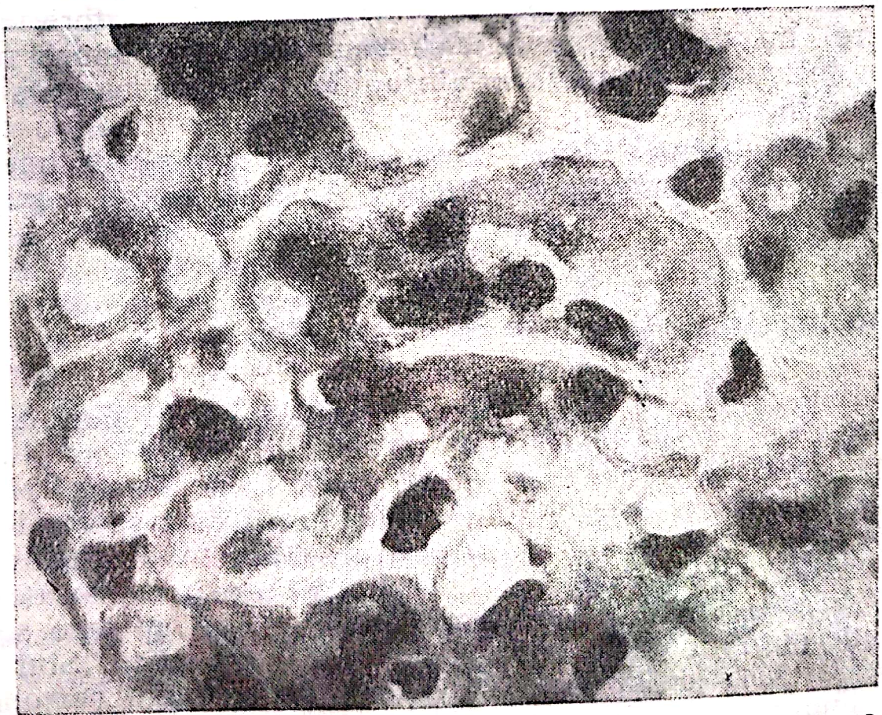


Fig. 96. — Glomeruli cu îngroșarea marcată a unor anse capilare periferice, care contrastează cu grosimea normală a capilarelor neafectate (col. HE×imersie).

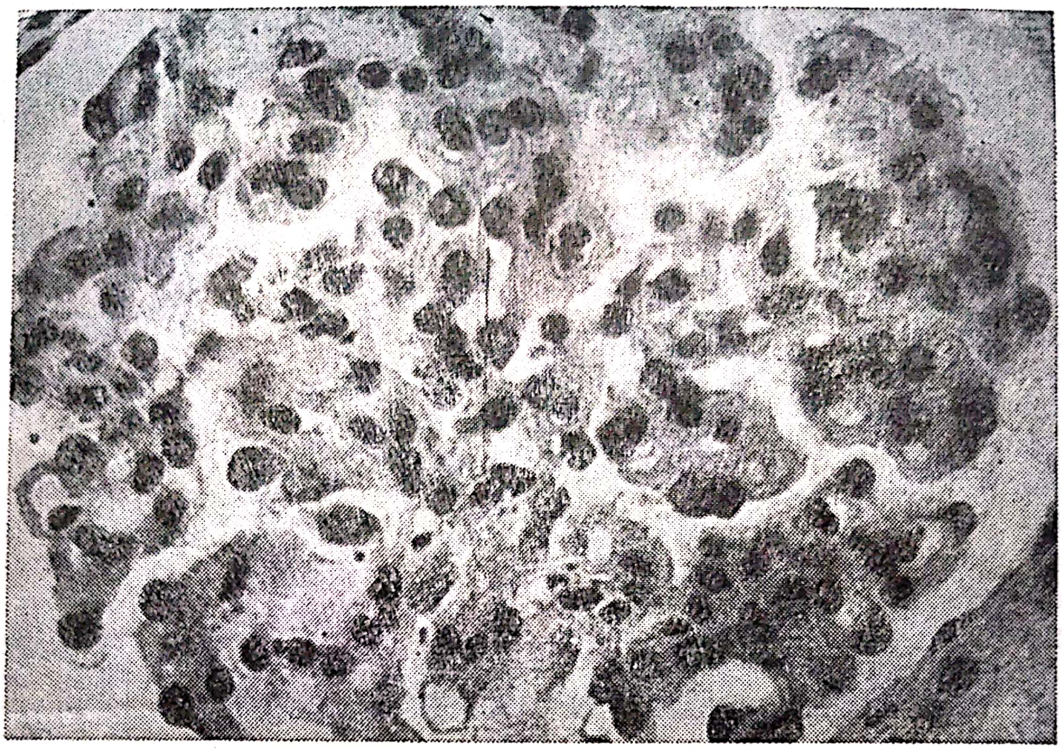


Fig. 97. — Glomerulită proliferativ-membranoasă cu hipercelularitate endocapilară și îngroșarea pereților capilari (col. HE×600).

cronic și ocazional cu celule histiomacrofage cu conținut lipidic (celule spumoase). În multe cazuri vasele intrarenale (arteriale, arterele interlobulare) nu prezintă modificări semnificative; uneori constituie sediul unei inflamații și necroze fibrinoide, similare cu cele din poliarterita nodoasă.

Leziunile proliferativ-difuze au o evoluție progresivă, iar biopsiile iterate au dovedit tendința la organizare și sclerozare a leziunilor glomerulare.

Nefropatia lupică proliferativ-membranoasă

Îngroșarea difuză și uniformă a capilarelor glomerulare reprezintă principalul aspect histologic al acestei forme (modificări care amintesc pe cele din nefropatia glomerulară membranoasă idiopatică). Ansele capilare iau un aspect rigid, intens eozinofil (aspect „în ansă de sîrmă" sau „wire-loop") (fig. 98). Îngroșarea peretelui capilar este generată de prezența unor depozite anormale în grosimea sau de-a lungul membranei bazale, cu localizare extramembranoasă, și care se pot observa în microscopia optică pe impregnarea argentică. Sînt greu de deosebit, chiar în microscopia electronică, de cele din nefropatia glomerulară membranoasă idiopatică. Diagnosticul de nefropatie lupică membranoasă se pune numai atunci cînd îngroșarea membranei bazale capilare este suficient de marcată și devine vizibilă în microscopia op-

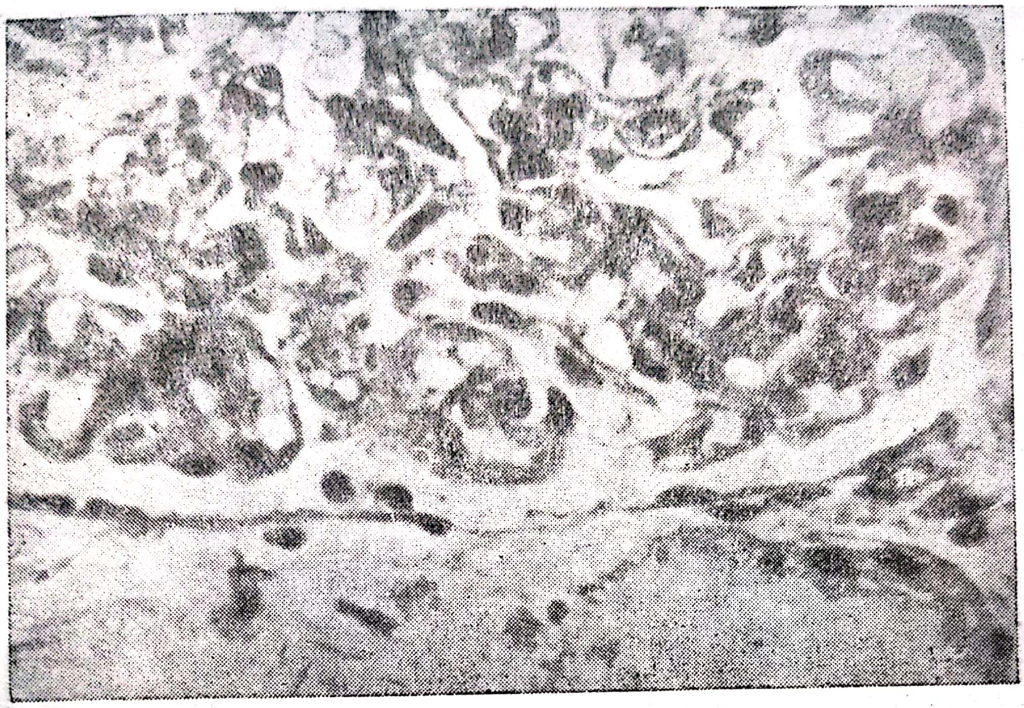


Fig. 98. — Glomeruli cu îngroşarea difuză şi uniformă a pereţilor capilari, cu normocelularitate (col. HE×imersie).

tică. Hipercelularitatea glomerulară este discretă sau absentă. În unele cazuri, aspectul membranos se poate asocia şi cu alte leziuni active, ca tromboze intracapilare, focare de necroză, care pot include şi corpii Gross. Imunofluorescenţa a pus în evidenţă de-a lungul peretelui capilar depozite granulare de IgG, β_1C-globuline şi, mai rar, de IgM, IgA şi fibrinogen (fig. 99). Uneori s-au semnalat şi depozite liniare, în special la bolnavii de lupus cu o funcţie renală normală. În microscopia electronică s-a descris îngroşarea marcată, prin depozite, a membranei bazale (apare de 6—8 ori mai groasă faţă de normal). În unele cazuri s-au evidenţiat, la nivelul glomerulului, în citoplasma celulelor endoteliale şi epiteliale, în cisternele reticulului endoplasmatic şi, ocazional, în cisterna perinucleară, pseudostructuri tubulare în miniatură, sub forma unor agregate cu grosimea între 200 şi 240 Å. Fără a fi specifice nefropatiei lupice — deoarece s-au găsit şi în alte boli renale (sindromul Goodpasture, sindromul Sjögren —, constituie un element important de diagnostic pentru această nefropatie. Geneza acestor pseudostructuri tubulare pare să fie legată de anticorpii antinucleari.

Structurile tubulointerstiţiale în nefropatia lupică membranoasă sînt inconstant interesate, interesare care nu diferă de cea întîlnită în alte forme de nefropatie lupică.

Patogeneza şi histogeneza leziunilor în nefropatia lupică au făcut obiectul a numeroase ipoteze. Se admite că un rol important în producerea leziunilor îl au imunocomplexele circulante (antigen-anticorp). Există dovezi care pledează în favoarea existenţei în serul bolnavilor cu nefropatie lupică a unor sisteme de complexe imune, în special com-

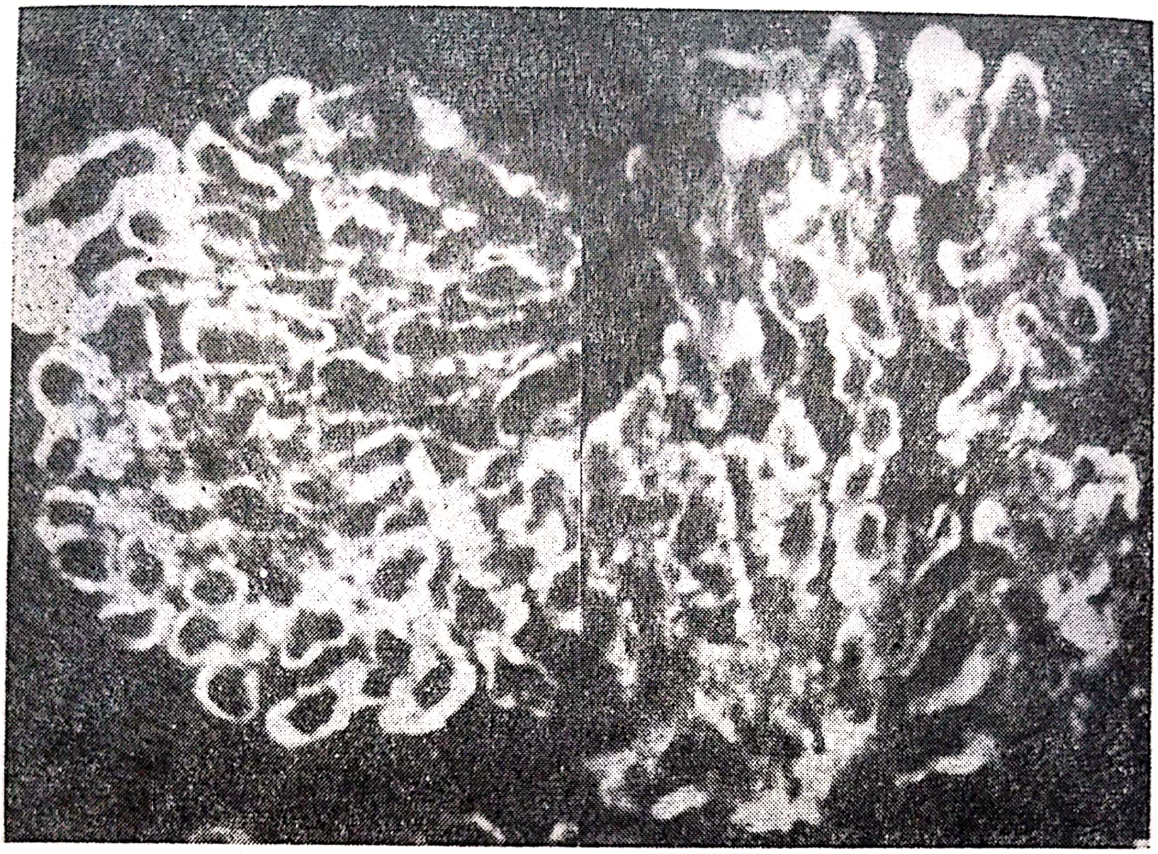


Fig. 99. — Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină de-a lungul peretelui capilar (imunofluorescență×imersie).

plexe DNA-anti-DNA, care, prin depunere la nivelul capilarelor glomerulare activează complementul și factorul leucocitar, generînd leziunile inflamatorii glomerulare. Prin marcarea cu fluoresceină a anticorpilor anti-DNA s-a putut detecta antigenul DNA din glomeruli, care prezintă o distribuție similară cu cea a γ-globulinei.

În microscopia electronică s-au semnalat particule de tip viral *(virus-like)*, de tipul mixovirusului sau paramixovirusului, în celulele endoteliale ale capilarelor glomerulare. Pe baza acestor observații s-a emis ipoteza unei infecții virale lente în patogeneza bolii. Ipoteza a fost combătută, deoarece particulele de tip viral cu o morfologie asemănătoare s-au găsit în celulele endoteliale și în alte boli renale, ca sclerodermia, nefropatiile glomerulare membranoase, în rinichiul transplantat și altele.

Diagnosticul histologic prin puncție-biopsie al nefropatiei lupice este uneori destul de dificil, datorită lipsei de specificitate a leziunilor renale. De aceea diagnosticul de suferință renală în cadrul L.E.D. este de cele mai multe ori un diagnostic de probabilitate, degajat dintr-o corelare a manifestărilor clinice și morfologice.

Aprecierea calitativă și semicantitativă a leziunilor trebuie făcută pe ansamblul modificărilor structurale, pentru fiecare caz în care există suspiciunea clinico-biologică de nefropatie lupică.

BIBLIOGRAFIE

Dujovne, I., Pollak, V. E., Pirani, C. L., Dillard, M. G. — The Distribution and Character of Glomerular Deposits in Systemic Lupus Erythematosus, Kidney Int., 1972, 2, 33.
Györkey, F., Györkey, P. — Lupus erythemateuse disséminé et virus, Rev. Méd., (Paris), 1971, 12, 15.
Koffler, D., Kunkel, H. G. — Mecanisms of Renal Injury in Sistemic Lupus Erythematosus, Amer. J. Med., 1968, 45, 165.
Koffler, D., Schur, P. H., Kunkel, H. G. — Immunological Studies Concerning the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus, J. exp. med., 1968, 126, 607.
Mănescu, M. — Nefropatia lupică (cercetări anatomo-clinice), Teză de doctorat, J. M. Timişoara, 1970.
Mănescu, N., Schwartzkopf, A., Szabo, I., Strain, R., Zosin, C. — Nefropatia lupică (Studiu clinic şi anatomic), Med. interna (Buc.), 1967, 19, 7, 809.
Méry, J. Th., Morel-Maroger, L., Boelaert, J., Richet, G. — Evolution anatomo-clinique des glomérulites diffuses et focales au cours du lupus erythemateux disséminé, J. urol. Néphrol., 1973, 79, 321.
Pirani, C. L., Manaligod, J. R. — The Kidney in Collagen Diseases. În: The Kidney (ed. F. K. Mostofi) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1966.
Pollak, V. E., Conrad, L., Pirani, C. L., Dujovne, I., Dillard, M. G. — The Clinical Cours of Lupus Nephritis. Relationship to the Renal Histologic Findings. În: „Glomerulonephritis" (ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker, E.), John Wiley & Sons, New York, 1973, 1 167.

Nefropatia diabetică

(glomeruloscleroza diabetică)

Denumirea de „nefropatie diabetică" se referă la manifestările clinice şi anatomice ale rinichiului în cursul diabetului zaharat cronic. Biopsia renală a permis identificarea unor leziuni histologice specifice nefropatiei diabetice şi a unor leziuni nespecifice, similare cu cele din alte nefropatii, dar cu o frecvenţă şi severitate mai mare în diabet. Sindromul nefrotic este prezent în aproape 30% din cazurile de nefropatie diabetică.

Leziunile renale sînt de tip degenerativ şi inflamator, cu afectarea glomerulilor, a structurilor tubulo-interstiţiale şi vasculare. Alterările structurale glomerulare, cu toată diversitatea lor, atrag atenţia şi permit un diagnostic de certitudine.

Leziunile glomerulare. După natura şi caracterul lor pot fi grupate în: nodulare, difuze şi exsudative.

Leziunile nodulare reprezintă un aspect caracteristic pentru diagnosticul de nefropatie diabetică. Nodulii apar ca formaţiuni izolate, localizate mai ales la periferia lobulilor glomerulari şi separate de membrana bazală capilară. Pe coloraţiile uzuale (HE şi vG) sînt uşor de identificat şi apar ca nişte conglomerate sferice, eozinofile, mai mult sau mai puţin omogene, unice sau multiple şi de dimensiuni diferite (fig. 100, *A, B*). Se colorează PAS-pozitiv, iar pe impregnarea argentică prezintă o structură fibrilară argirofilă, cu o dispoziţie concentrică, lamelară. Numărul glomerulilor afectaţi variază foarte mult de la caz la caz, iar într-un glomerul există de obicei multipli noduli. Cu rare

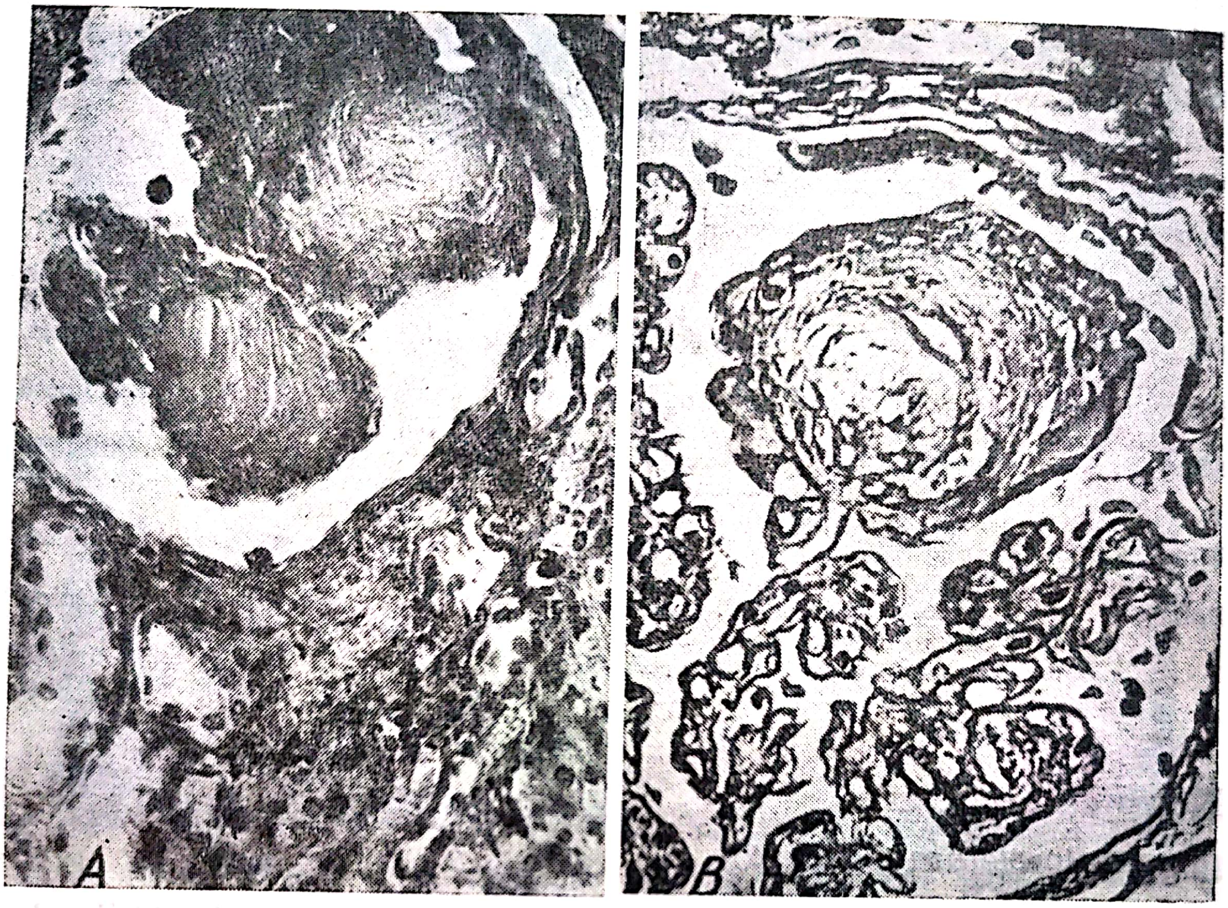


Fig. 100. *A* — leziuni nodulare izolate acelulare la periferia lobulilor (col. HE×400); *B* — noduli cu o structură fibrilară argirofilă cu dispoziţie concentrică (col. impregnare argentică×600).

excepţii, leziunea nodulară unică este suficientă pentru interpretarea modificărilor nespecifice. Porţiunea periferică a nodulilor se colorează mai intens, incluzînd resturi nucleare sau nuclei care au un aspect fusiform (interpretată ca fiind de origine mezangială). Porţiunea centrală are un aspect mai spongios. Ansele capilare periferice apar îngroşate, ectaziate sau cu un aspect pseudoanevrismal. Formarea nodulilor ar fi precedată, în stadiile precoce ale leziunii prediabetice, de acumularea unor substanţe cu o compoziţie chimică complexă (glico- şi mucoproteine, lipide, hidroxiprolină, MPZ) în spaţiul intercapilar şi în grosimea matricei mezangiale.

Prin microscopia electronică s-au adus unele precizări în plus faţă de microscopia optică, fără însă a clarifica histogeneza leziunilor nodulare. Nucleii celulelor mezangiale restante conţin centrioli, fapt care sugerează o activitate proliferativă a acestor celule. Alţi nuclei indică semne evidente de degenerare. Aceste modificări sugerează faptul că, în plină dezvoltare a nodulilor, celulele mezangiale proliferate devin atrofice şi cu timpul nodulii apar complet acelulari. În structura nodulilor s-au identificat fibrile de colagen. Modificările membranei bazale periferice sînt prezente, dar nu apar întotdeauna asociate cu forma-

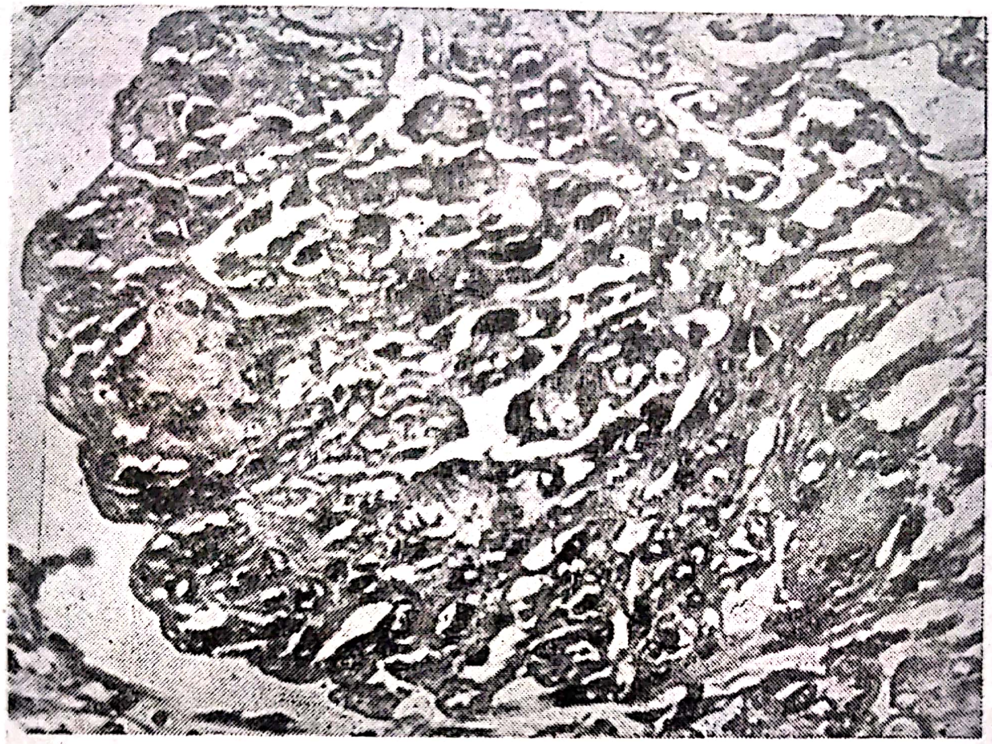


Fig. 101. — Leziuni difuze cu îngroşarea spaţiului mezangial şi a pereţilor capilari. La periferia unui lobul se schiţează formarea de noduli hialini (col. HE×600).

ţiunile nodulare. Îngroşarea membranei bazale capilare pare să fie determinată de depozite de material membranoid în regiunea mezangială şi în poziţie subendotelială.

Leziunile nodulare din glomeruloscleroza diabetică prezintă deseori dificultăţi de diagnostic cu glomerulita lobulară din unele forme de nefropatii glomerulare proliferativ-membranoase. În glomerulita lobulară, leziunile nodulare se dezvoltă în totalitatea lobulilor dintr-un glomerul şi sînt aproximativ de volum uniform, fără a prezenta structura lamelară argirofilă caracteristică nodulilor din nefropatia diabetică.

Leziunile difuze sînt mai frecvente decît cele nodulare şi deseori apar asociate cu acestea. Este unanim acceptat că leziunile difuze precedă pe cele nodulare, fără ca interrelaţia dintre aceste două forme să fie clarificată. Leziunile difuze, spre deosebire de cele nodulare, nu sînt specifice pentru diabet. Dacă modificările difuze sînt prezente în absenţa nodulilor, diagnosticul rămîne dificil şi se poate face numai prin existenţa simultană şi a altor leziuni nespecifice. Leziunile difuze se caracterizează printr-o îngroşare a membranelor bazale capilare periferice şi axiale şi prin depozite difuze mezangiale (fig. 101). Virtual, aproape toţi glomerulii sînt afectaţi. Depozitele mezangiale sînt de intensităţi variabile şi în unii glomeruli se pot surprinde aspecte de trecere către o leziune nodulară. Îngroşarea membranei bazale capilare este neuniformă şi mai puţin extinsă, spre deosebire de îngroşarea uniformă şi difuză din nefropatia membranoasă primitivă (idiopatică). Pe măsură ce leziunile difuze progresează, se poate produce o

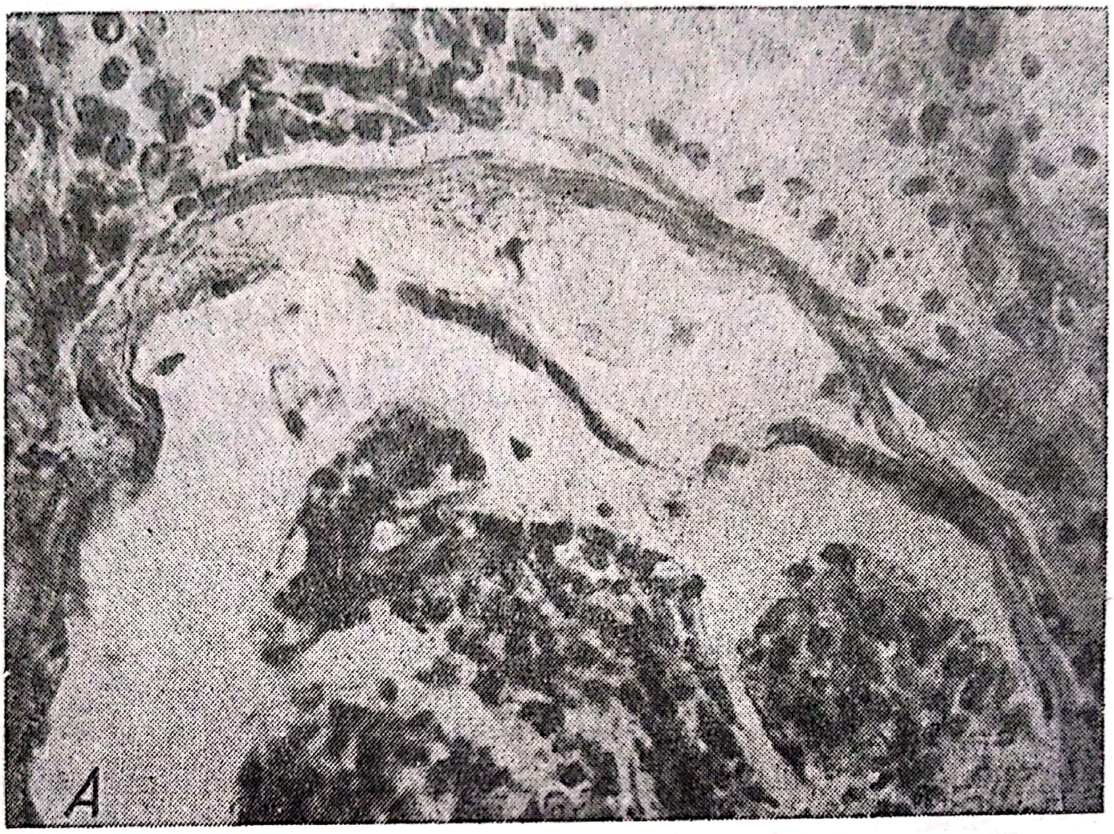




Fig. 102. A — Leziune exsudativă capsulară *(„capsular-drop")* (col. HE ×600); *B* — leziune exsudativă *(„fibrin-cap")* cu localizare în concavitatea capilarelor și la periferia lobulilor (col. HE×400) (Heptinstall).

scleroză difuză a ghemului capilar glomerular. Observaţiile obţinute în microscopia electronică au arătat îngroşarea membranei bazale periferice în majoritatea cazurilor de glomeruloscleroză diabetică, indiferent de prezenţa sau absenţa nodulilor. Îngroşarea membranei bazale periferice poate fi segmentară sau difuză, variind de la un glomerul la altul. Îngroşarea este realizată de existenţa depozitelor şi de extinderea mezangiului de-a lungul membranei bazale şi subendotelial.

Leziunile exsudative (hialine) se întîlnesc mai frecvent în fazele precoce ale bolii, avînd diferite localizări.

Leziunea exsudativă capsulară („capsular-drop") (fig. 102 *A*) se manifestă prin prezenţa unor mase de material eozinofil între epiteliul parietal şi membrana bazală a capsulei Bowman. Materialul poate să fie complet omogen (se colorează în roşu cu HE) sau cu un aspect spumos, vacuolar (sudanofil). Exsudatul este PAS-pozitiv, bogat în lipide, incluzînd uneori fibrile de colagen şi fibroblaşti (semne ale tendinţei de organizare).

Leziunea exsudativă lipohialină („fibrin-cap") (fig. 102 *B*) se exprimă prin prezenţa unui material omogen, intens eozinofil (aminteşte fibrinoidul), de formă sferică sau semilunară, localizat în concavitatea capilarelor de la periferia lobulilor. Se crede că exsudatul s-ar forma iniţial între membrana bazală şi endoteliul capilar. Deşi leziunea se întîlneşte frecvent în diabet, ea nu este specifică acestei boli, fiind observată şi în alte nefropatii nediabetice (nefropatia lupică, nefroangioscleroză, după administrarea excesivă de hormoni steroizi şi altele).

Modificări vasculare şi tubulo-interstiţiale. *Leziunile vasculare* ale rinichiului pot fi considerate ca o parte a microangiopatiei diabetice. Arterele renale de toate calibrele constituie sediul unor leziuni arterio- şi arterioloscleroză, modificări care sînt mult mai severe şi mai frecvente în diabet, decît în alte nefropatii nediabetice. Arterioloscleroza este mult mai precoce şi interesează atît arteriolele aferente, cît şi pe cele eferente. Vasele arteriolare prezintă un grad pronunţat de îngroşare hialină a intimei şi mediei, cu proliferarea celulelor endoteliale, chiar în absenţa unor leziuni glomerulare semnificative (fig. 103). Procesul de arterioloscleroză la nivelul arteriolelor eferente constituie un aspect caracteristic pentru nefropatia diabetică, deoarece rareori se întîlneşte şi în alte nefropatii nediabetice (fig. 104).

Leziunile tubulare sînt comune cu cele care se întîlnesc şi în alte nefropatii nediabetice: atrofii tubulare, îngroşarea membranei bazale, mai pronunţată la tubul proximal şi distal (fig. 105). Un aspect caracteristic îl constituie infiltrarea glicogenică a epiteliului tubului contort distal, descrisă sub denumirea de „leziunea Armmani-Ebstein a rinichiului". Celulele epiteliale infiltrate cu glicogen (denumite celulele Armmani-Ebstein) prezintă, pe coloraţiile uzuale, aspectul de distrofie vacuolară, cu localizare distinctă în tubii distali şi absenţa lor în alte segmente tubulare (spre deosebire de distrofia epitelială vacuolară din alte nefropatii) (fig. 106). Leziunea Armmani-Ebstein a fost semnalată în stadiile cele mai precoce ale nefropatiei diabetice. Dispare

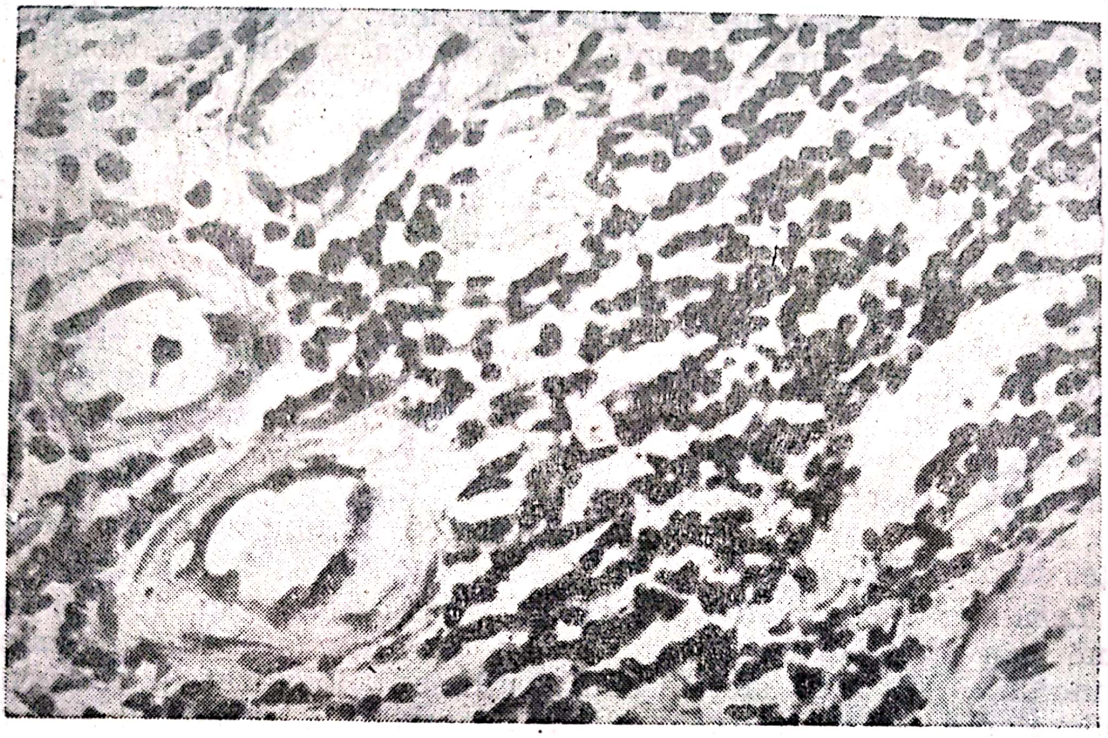


Fig. 103. — Hialinoza arterelor mici intrarenale, cu infiltrat limfoplasmocitar interstițial (col. HE×200).



Fig. 104. — Îngroșarea hialină a arteriolelor hilului glomerular; îngroșarea discretă a spațiului mezangial (col. PAS×400).

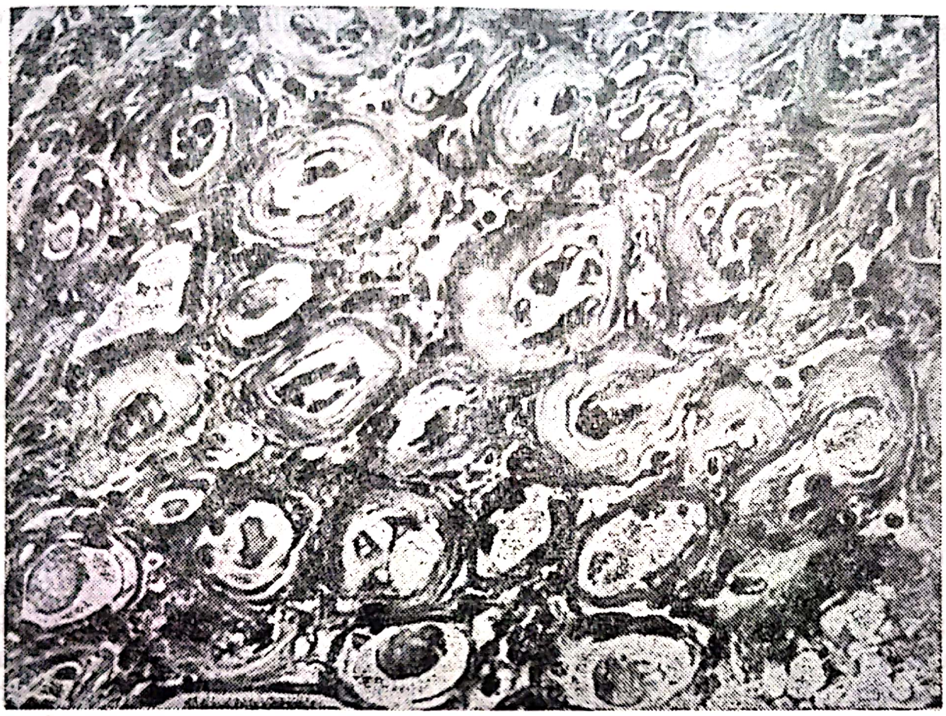


Fig. 105. — Îngroşarea marcată, prin material hialin, a membranei bazale tubulare (col. HE×400).

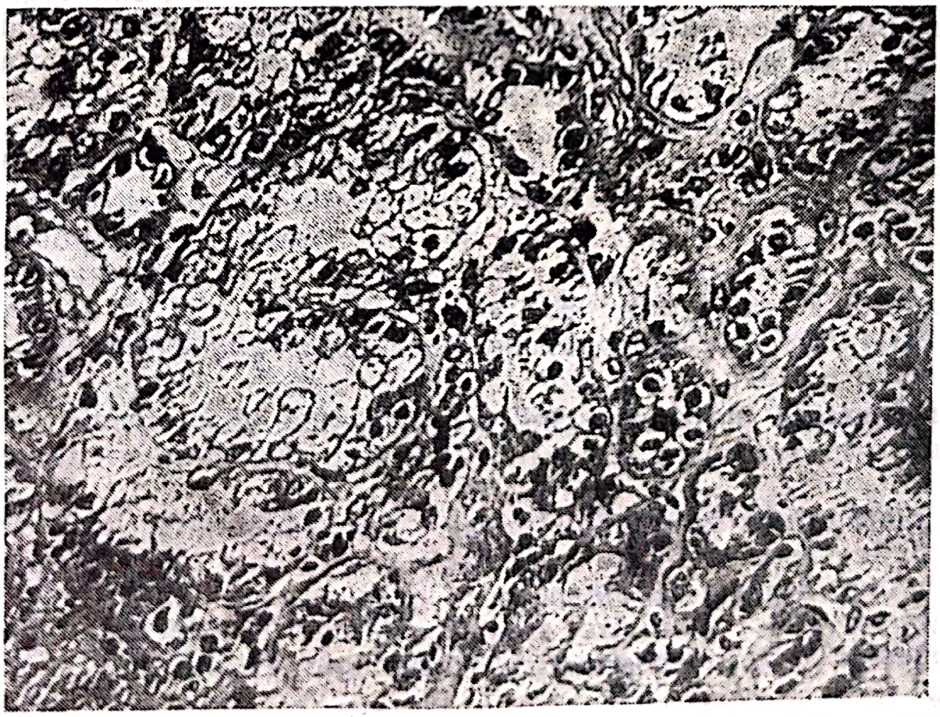


Fig. 106. — Vacuolizări ale epiteliului tubilor distali prin infiltrare glicogenică (col. HE×200).

după tratamentul cu insulină. Modificări similare s-au obţinut şi în diabetul experimental aloxanic. Depozitele de glicogen ar rezulta în urma sintezei crescute de glicogen în epiteliul tubular. Această ipoteză este infirmată de faptul că în glicozuria renală, în care concentrarea de glucoză în segmentul distal este cronică, leziunea Armmani-Ebstein este absentă. Este posibil ca unele devieri metabolice din diabet să contribuie la patogeneza depozitelor tubulare de glicogen.

Leziunile interstiţiale sînt punctate de infiltrate celulare inflamatorii de tip limfoplasmocitar, a căror intensitate creşte în raport cu durata diabetului şi cu gradul leziunilor de arterioscleroză. Fibroza interstiţială este frecvent întîlnită şi include infiltrate celulare de tip inflamator, care simulează o pielonefrită sau o nefrită interstiţială cronică.

Patogeneza leziunilor din glomeruloscleroza diabetică. Patogeneza leziunilor din nefropatia diabetică este insuficient cunoscută. Ipotetic, toate modificările ar fi rezultatul unor devieri metabolice sau imunologice, pe fondul unei anumite predispoziţii ereditare. Stadiul cel mai precoce al leziunilor l-ar constitui depozitarea de glicoproteine circulante la nivelul mezangiului şi al membranei bazale capilare sau formarea de coagulate fibrinoproteice în capilarele periferice ale ghemului glomerular. Depunerile de glicoproteine şi depunerile succesive de coagulate fibrinoproteice ar determina aspectul lamelar al leziunilor nodulare. S-a constatat că modificările nodulare apar de obicei după 10 ani de evoluţie a bolii şi cresc în intensitate în raport cu durata acesteia sau scad în intensitate la bolnavii cu diabet controlat prin tratament.

Unele observaţii pledează pentru un mecanism imunologic în geneza leziunilor nodulare. Glomerulii din rinichiul diabetic au capacitatea de a fixa insulina (care acţionează ca antigen), cu formarea de imunocomplexe, fapt demonstrat prin imunofluorescenţă tisulară. Aspectele de imunofluorescenţă au putut fi corelate cu diferitele modificări histologice: leziuni nodulare, difuze, exsudative. Depozitele nodulare sau difuze intercapilare conţin γ-globuline cu o distribuţie neregulată sau fin-globulară. Depozite intens fluorescente de γ-globuline s-au evidenţiat în exsudatul *„fibrin-cap"* şi în grosimea arteriolelor. Proliferarea celulelor endoteliale la nivelul arterelor mici şi al capilarelor, precum şi infiltratele limfoplasmocitare constituie argumente în sprijinul acestei ipoteze.

Complicaţiile glomerulosclerozei diabetice. Principalele complicaţii care survin în evoluţia nefropatiei diabetice sînt pielonefrita şi necroza medulară.

În *pielonefrita* acută sau cronică supraadăugată, leziunile renale caracteristice acestor forme apar intricate cu cele ale glomerulosclerozei diabetice. Biopsia renală permite precizarea diagnosticului în cazul prezenţei leziunilor nodulare, specifice glomerulosclerozei diabetice. În lipsa acestor leziuni diagnosticul histologic este dificil sau greu de stabilit.

Necroza medulară (papilita necrotizantă, necroza papilară) reprezintă o complicaţie severă a diabetului zaharat. Poate să fie asociată şi

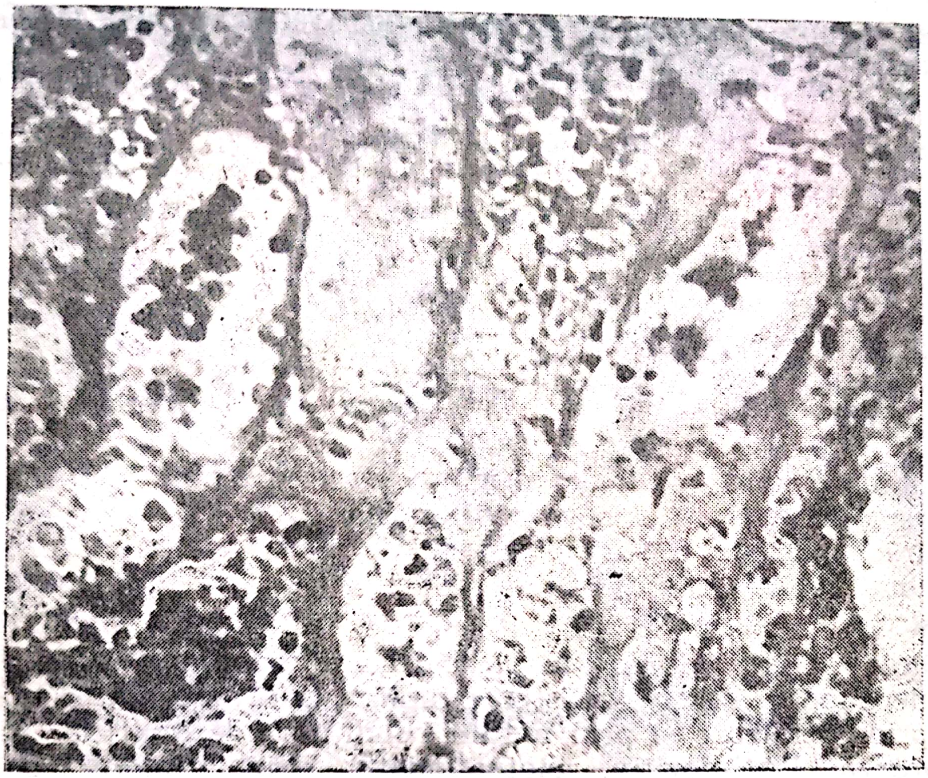


Fig. 107. — Necroză completă a epiteliului tubular, lăsînd spaţii optic goale (col. HE×400).

cu alte condiţii patologice ca: pielonefrită, obstrucţii ale căilor urinare, nefrite interstiţiale prin abuz de analgezice şi altele.

Leziunile apar cantonate în medulară şi îndeosebi la nivelul papilelor, în unul sau ambii rinichi. Zona de necroză este separată de ţesutul sănătos din jur de un brîu de polimorfonucleare (inflamaţie de demarcaţie). În focarele de necroză, epiteliul structurilor tubulare este complet dispărut, lăsînd spaţii circulare optic goale (fig. 107). În ţesutul necrozat se pot observa adesea nuclei picnotici şi, uneori, colonii microbiene. În cazul unei necroze incomplete a papilelor, ducturile Bellini şi tubii colectori mai mici îşi păstrează epiteliul. La nivelul medularei neafectate de necroză se pot întîlni stigmatele unei pielonefrite acute, cronice sau ale unei glomerulosclerozei diabetice.

BIBLIOGRAFIE

Balodimos, M. C. — Diabetic Nephrophaty. În: „Joslin's Diabetes Mellitus" (Marble, A. White, P., Bradely, R. F., Krall, L. P.), ed. a XI-a Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, p. 526.

Berkman, J., Rifkin, H. — Newer Aspects of Diabetic Microangiopathy, Ann. Rev. Med., 1966, 17, 83.

Dachs, S., Churg, J., Mautner, W., Grishman, E. — Diabetic Nephropathy, Amer. J. Path., 1964, 44, 155.

Hennigar, G. R., Cohen, R. J., Katz, H. P. — Nodular Glomerulosclerosis. Clinico-Pathological Correlation of 40 Advanced Cases, Amer. J. med. Sci. 1961, 241, 89.

Kimmelstiel, P., Kim, J. O., Beres, A. G., Wellmann, K. — Chronic Pyelonephritis, Amer. J. Med., 1961, 30, 589.
Krecke, J. K. — Le rein dans le diabète sucré, Méd., et. Hyg. (Genève), 1969, 27, 149.
Runyan, J. W. jr., Hurwitz, D., Robbins, S. L. — Effect of Kimmelstiel — Wilson Syndrome on Insulin Requirements in Diabetes, Neu. Engl. J. Med., 1955, 252, 388.
Shapiro, L. F., Kjellstrand, M. C., Goetz, C. E. — Proc. Symp. „End-Stage Diabetic Nephropathy", Minneapolis, 23—24. V., 1974; Kidney Int., 1974, 6, suppl. 1.

Amiloidoza renală

(nefropatia amiloidă)

Amiloidoza renală apare ca o manifestare în cursul unei amiloidoze secundare sistemice (ca urmare a diferitelor procese patologice) și mai rar în cursul unei amiloidoze primitive, de cauze necunoscute. Anumite forme primitive de amiloidoze sînt ereditare (febra mediteraneană familială, nefropatia cu transmitere printr-o genă dominantă autozomală).

Amiloidul apare în microscopia optică ca un material de tip hialin, care se deosebește de alte substanțe hialine prin anumite afinități tinctoriale, prin localizare și prin natura condițiilor de apariție. Amiloidul se colorează PAS-pozitiv, metacromatic prin violetul de metil, violetul de gențiană și în roșu-închis, prin roșu de Congo. Are o birefringență verde în microscopia polarizată, care se accentuează după tratarea secțiunilor cu roșu de Congo. Amiloidul manifestă o fluorescență cînd secțiunile sînt tratate cu Tioflavin „T" și examinate în lumină ultravioletă. Compoziția chimică a substanței amiloide este insuficient cunoscută. Conține într-o proporție de 90% proteine și de 1% hidrați de carbon (condroitinsulfat și acid neuraminic). Tehnicile prin anticorpi fluorescenți au indicat constituenți înrudiți cu γ-globulinele. Constituenții par să corespundă substanței fundamentale, care înglobează fibrilele de amiloid.

În microscopia electronică substanța amiloidă apare ca o structură fibrilară — fibrile cu o grosime între 50 și 150 Å și cu o lungime variabilă (fig. 108). Fibrilele sînt rigide, neramificate, cu torsionări de obicei întîmplătoare, dispuse în șiraguri. Fiecare fibrilă are un aspect de linie dublă, care reprezintă subunități fibrilare sau protofibrile cu grosimea de 25 Å, cu o înfățișare elicoidală și separate printr-un spațiu intermediar de 25 Å, realizînd o striație transversală cu o periodicitate de 40 Å. Fibrilele de amiloid ar putea fi produse prin polimerizarea unei proteine mici, cu ea însăși sau cu alte componente. Nu se cunoaște modul în care gruparea glucidică (care dă reacția metacromatică) este legată de structurile fibrilare. Organizarea ultrastructurală a fibrilelor de amiloid prezintă o anumită asemănare cu cea a keratinei, celulozei, colagenului și elastinei.

La nivelul glomerulilor renali, ultrastructura amiloidului este asemănătoare cu cea a amiloidului din alte organe. Fibrilele de amiloid se acumulează de-a lungul matricei mezangiale și a membranei bazale



Fig. 108. — Depuneri de material amiloid cu o structură fibrilară la nivelul mezangiului *(m)* glomerular (microscopie electronică; × 40 000).

capilare. La nivelul celulelor mezangiale au fost observate fibrile cu dispoziție perpendiculară sau radiară pe membrana celulară. Intracelular, apar numeroase vezicule pline cu un material electronodens granular sau filamentar, unele atașate și deschise la suprafața celulară. Aceste arii par a fi în legătură cu aparatul Golgi și cu reticulul endoplasmatic. Modificările ultrastructurale ale celulelor mezangiale sugerează rolul posibil al acestor celule în geneza amiloidului.

Histogeneza substanței amiloide este incomplet elucidată. Una dintre ipoteze indică amiloidul ca produsul unor reacții imune (prin localizarea tisulară a unor complexe proteice anormale din plasma sanguină). Structura fibrilară s-ar datora lanțurilor ușoare de imunoglobuline libere, care circulă în concentrație mare în plasmă. O altă ipoteză, bazată pe unele observații obținute prin microscopia electronică și prin autoradiografie, susține rolul sistemului RH în producerea amiloidozei locale. Celulele SRH pot fi activate printr-o mare varietate de stimuli imunologici sau de altă natură în producerea fibrilelor de amiloid. Fibrilele de amiloid apar de obicei în vecinătatea elementelor SRH din splină, ficat și a complexelor fibrilare ale țesutului conjunctiv. Punctul formării amiloidului ar coincide, după opinia unor autori, cu cea mai mare creștere a γ-globulinelor, iar alterarea echilibrului proteic dintre serumalbumine și serumglobuline ar constitui o condiție esențială. Histogeneza amiloidozei glomerulare a fost studiată atît la om, cît și pe modele experimentale. Strînsa relație funcțională a celulelor mezangiale cu sistemul RH a sugerat rolul acestor celule în histo-

geneza amiloidozei glomerulare. Nu se cunoaşte încă dacă substanţa amiloidă se formează *in situ* la nivelul ţesutului mezangial sau prin localizarea intraglomerulară a unor precursori plasmatici care pot fi convertiţi în fibrile de amiloid.

Puncţia-biopsie renală a demonstrat afectarea rinichiului cu o mare frecvenţă în amiloidoză şi a precizat sediul depunerilor de amiloid la nivelul parenchimului renal.

Principalele modificări structurale observate în stadiile cele mai precoce apar la nivelul glomerulilor. Leziunile afectează aproape toţi glomerulii şi variază în intensitate de la unul la altul. Primele depuneri de amiloid observate în microscopia optică şi electronică apar la nivelul mezangiului şi subendotelial, sub forma unor mici noduli eozinofili în diferite porţiuni ale ghemului capilar glomerular. Leziunile nodulare cresc progresiv în volum, antrenînd o lărgire a spaţiilor intercapilare şi obliterarea lumenului capilarelor (fig. 109). Nodulii sînt rău delimitaţi, spre deosebire de leziunile nodulare din nefropatia diabetică (fig. 110). Capilarele glomerulare din vecinătatea depozitelor de amiloid apar ectaziate, cu aspect pseudoanevrismal. Cu timpul, întreg ghemul capilar glomerular este transformat într-o masă sferică colagenoamiloidă acelulară, în care materialul amiloid tinde să-şi piardă caracterele tinctoriale metacromatice faţă de coloranţii specifici. În această masă colagenă celulele apar dezintegrate, iar depunerile subendoteliale se contopesc cu membrana bazală capilară (care dispare în masa de amiloid şi colagen). În unii glomeruli ghemul capilar modificat este acoperit de o bandă de colagen aderentă de foiţa parietală a capsulei glomerulare. Pe aceeaşi secţiune histologică se pot observa toate stadiile de dezvoltare a amiloidozei glomerulare. În microscopia electronică, depozitele de amiloid (cu o structură distinct fibrilară) apar în strînsă legătură cu membrana bazală capilară, fiind localizate mai ales în poziţie subendotelială. În unele porţiuni membrana bazală apare nemodificată, iar în altele este îngroşată prin depozite endo- şi extramembranoase sau se contopeşte cu focarele de amiloid. Procesele podocitare sînt fuzionate, formînd o lamă citoplasmatică subţire şi continuă pe versantul extern al membranei bazale. La nivelul mezangiului acumularea de amiloid este considerată ca cea mai precoce şi cea mai comună localizare (fapt demonstrat şi în amiloidoza experimentală). Principalele alterări ale capilarelor par să aibă loc în regiunea mezangială, cu fuziunea capilarelor (lobulaţia glomerulilor) şi îngroşarea patului capilar. Modificările tubulare sînt direct legate de gradul alterărilor glomerulare. În depunerile minime de amiloid la nivelul glomerulilor, leziunile tubulare sînt minime şi se traduc prin prezenţa de picături hialine şi lipidice în epiteliul tubilor proximali. Pe măsură ce acumulările de amiloid la nivelul glomerulilor cresc în intensitate, modificările tubulare devin tot mai aparente.

În stadiile avansate, tubii proximali prezintă diferite grade de atrofie. În sistemul tubular se găsesc frecvenţi cilindri hialini eozinofili, care nu se deosebesc de cei din alte nefropatii cronice (pielonefrita cronică, glomerulonefrita cronică). În amiloidoza primitivă, unii cilindri

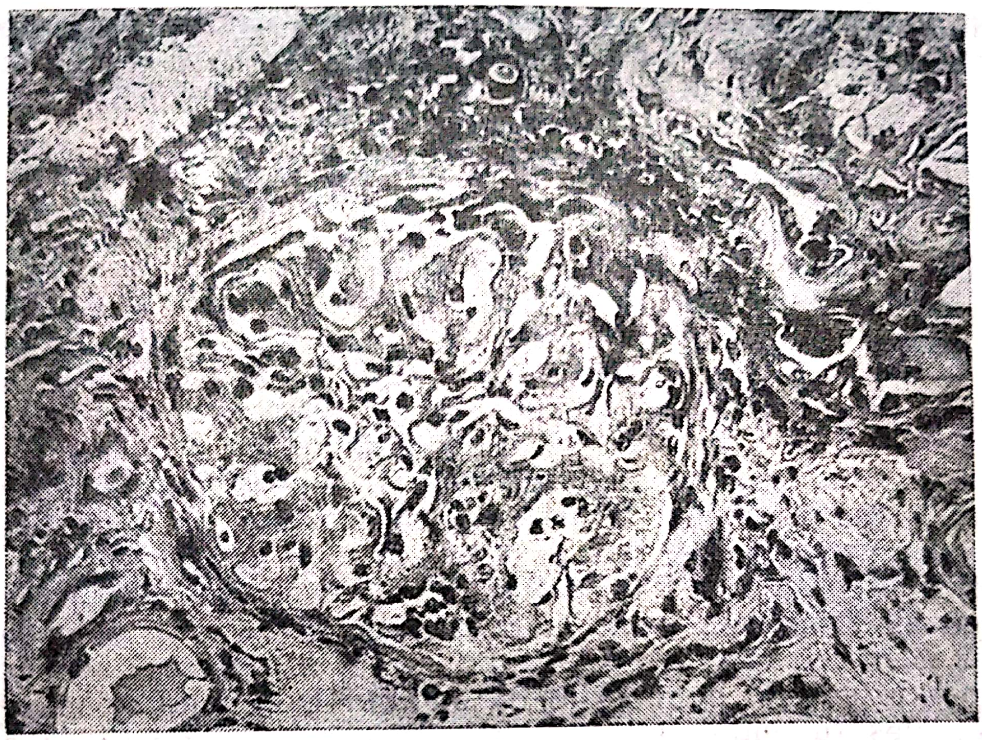


Fig. 109. — Depuneri difuze de amiloid la nivelul mezangiului glomerular (col. roşu de Congo×200).

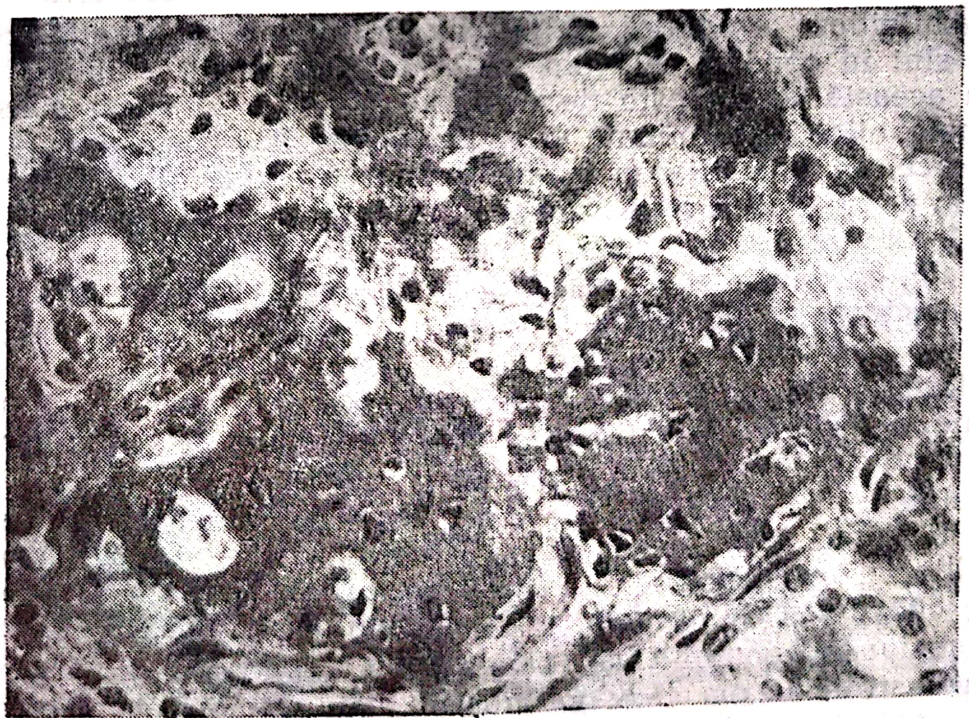


Fig. 110. — Depuneri de amiloid la nivelul ghemului glomerular, cu formarea de noduli rău delimitaţi (col. roşu de Congo×600).

au o structură lamelară şi se colorează metacromatic. Se pot observa frecvente depuneri de amiloid la nivelul membranei bazale, în jurul tubilor colectori şi al ansei Henle (modificări care interferează cu transferul apei şi cu diminuarea concentraţiei urinii).

Arterele intrarenale, îndeosebi arterele interlobulare şi arteriolele, sînt sediul unei infiltrări amiloide a peretelui, predominant la nivelul mediei şi adventicei (mai ales în amiloidoza secundară). În amiloidoza secundară modificările arteriale sînt de obicei asociate cu cele glomerulare, pe cînd în amiloidoza primitivă, arterele pot să fie singurele structuri renale afectate. Arteriolele aferente sînt modificate prin depuneri de amiloid în grosimea mediei, impregnate cu picături sudanofile. Intima este atrofiată. În arterele interlobulare depozitele de amiloid din grosimea mediei au o distribuţie continuă sau discontinuă, cu îngroşarea fibroasă a intimei. În amiloidoza primară infiltrarea amiloidă ar începe iniţial la nivelul intimei, extinzîndu-se apoi în grosimea mediei. Venele interlobulare pot fi sediul unor tromboze care se extind în direcţia circulaţiei venoase, precipitînd instalarea unei insuficienţe renale acute. Principala cauză a trombozei venoase se consideră a fi creşterea fibrinogenului plasmatic din cursul amiloidozei secundare. În amiloidoza primitivă, depunerile de amiloid la nivelul venelor se găsesc mai ales subendotelial, pe cînd în forma secundară se constată în ţesutul perivenos. Modificările ţesutului interstiţial sînt mai evidente în stadiile avansate şi se caracterizează printr-o hiperplazie fibroconjunctivă şi infiltrate limfoplasmocitare de diferite intensităţi. Acumulări metacromatice de amiloid se pot găsi, uneori, în stratul intern al medularei, prin extinderea depunerilor de amiloid de la nivelul pereţilor *vasa recta* şi al membranei bazale a tubilor colectori.

În amiloidoza ereditară (febra mediteraneană familială), organele afectate sînt în general cele din amiloidoza secundară. Substanţa amiloidă în această formă este determinată genetic. În acest sens, o deviere metabolică determinată genetic poate fi cauza unor tulburări imunologice, cu precipitarea locală a unor produse glicoproteice insolubile sau ca un tip de reacţie anormală antigen-anticorp. O altă formă ereditară este tipul neuropatic, transmisă fiind printr-o genă dominantă autozomală, cu depuneri de amiloid, ca în amiloidoza primitivă clasică, dar cu afectarea predominantă a nervilor periferici şi a ganglionilor simpatici.

În formele de amiloidoză ereditară atingerea parenchimului renal constituie o leziune proeminentă: sînt interesate atît structurile glomerulare, cît şi micile artere, arteriole şi venule.

Amiloidoza renală poate să apară ca o complicaţie în cursul mielomului multiplu. Modificările renale caracteristice din mielomul multiplu (cilindrii cu structură lamelară, reacţiile sinciţiale ale epiteliului tubular) apar intricate cu depunerile de amiloid la nivelul glomerulilor.

Regresiunea spontană sau terapeutică a depozitelor de amiloid a fost demonstrată la om şi experimental. Totuşi, biopsiile iterate au indicat o rezoluţie parţială şi persistenţa depozitelor de amiloid, chiar în cazurile cu scăderea proteinuriei şi dispariţia manifestărilor clinice.

BIBLIOGRAFIE

Cohen, A. S. — Amyloidosis, New Engl. J. Med., 1967, 277, 522.
Cohen, A. S. — Inherited Systemic Amyloidosis. In: Metabolic Basis of Inherited Disease (ed. Stambury, J. B., Wyngaarden, J. B., Fredrickson, D. S.), ed. a III-a McGraw-Hill Book Co, New York, 1972, p. 1 273.
Glenner, G., Ein, D., Terry, W. — The Immunoglobulin Origin of Amyloid, Amer. J. Med., 1973, 52, p. 141.
Hardt, F., Claesson, M. H. — Experimental Amyloidosis. Studies of the Influence of Syngenic Parabiosis and Attempts at Transferring Amyloidosis Via Parabiosis, Acta path. microbiol. scand., 1973, 81 A, 6.
Ishihara, T. — Pathological Study on Amyloidosis. Metalic Salt — Induced Amyloidosis in Mice, J. Jap. Soc. R. E. S., 1972, 12, 1.
Ishihara, T., Uchino, F., Aoyama, S., Yamashita, K., Tsunetoshi, H., Fujii, T. — Pathological Study on Amyloidosis. Fibrin Among Amyloid Fibrils and its Significance, J. Jap. Soc. R. E. S., 1972, 12, 55.
Ishihara, T. — Electron Microscopic Study on the Relationship between Silver Granules, Amyloid Fibrils and Reticuloendothelial System, Acta. Path. jap. 1973, 23, 439.
Lagrue, G., Vernant, P. J. — Les maladies amyloides héréditaires, Nouv. Presse méd., 1972, 1, 2 525.
Lindemann, R. D., Schear, R. L., Raisz, G. L. — Renal Amyloidosis, Ann. intern. Med., 1961, 54, 883.
Meretoja, J., Jokinen, E. J., Collan, J., Lahdevirta, J. — Renal Biopsy Findings in Familial Amyloidosis with Corneal Lattice Dystrophy. An. Immunohistochemical. Light Microscopical and Electronmicroscopical Study, Acta path. microbiol. scand. 1972, 80, A, suppl. 233, 228.
Movat, H. Z. — The Fine Structure of the Glomerulus in Amyloidosis, Arch. Path., 1960, 69, 323.
Robson, J. S. — The Nephrotic Syndrome. In: „Renal Disease" (ed. Blak, D. A. K.), ed. a II-a Cameron Publishing Co., 1967, p. 291.
Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., Heller, H. — Familial Mediteranian Fever: a Survey of 470 Cases and Review of the Literature, Amer. J. Med., 1967, 43, 277.
Thomas, P. K. — Genetic Factors in Amyloidosis, J. Med. Gen. 1975, 12, 317.
Tonkonozhenko — On Idiopathic Amyloidosis, Sovetsk. Med., 1973, 11.

Nefropatia din toxemia gravidică

Toxemia gravidică este o tulburare caracterizată printr-un complex de manifestări clinice (hipertensiune, proteinurie, edeme de intensităţi variabile) care apare în ultimul trimestru de sarcină şi dispare la scurt timp după naştere. În cadrul toxemiei gravidice au fost delimitate două forme clinice majore: preeclampsia şi eclampsia.

Preeclampsia se manifestă prin triada clinică amintită şi, în funcţie de intensitatea simptomelor, poate fi uşoară, moderată şi severă.

Eclampsia reprezintă stadiul terminal al preeclampsiei şi se manifestă prin apariţia tulburărilor neurologice, respectiv convulsiile. Uneori se poate instala brusc, fără o stare prealabilă de preeclampsie.

Cauzele toxemiei gravidice rămîn obscure, de unde şi numeroasele ipoteze care au fost sugerate (factori ereditari, toxici, ischemici, endocrini, imunologici, metabolici şi alţii). O primă ipoteză susţine rolul tulburărilor circulatorii utero-placentare cu elaborarea de substanţe vasoconstrictoare printr-un mecanism analog cu cel descris de Goldblatt pentru rinichi. Ischemia uteroplacentară şi reflexele utero-renale

ar avea un rol important în apariția preeclampsiei și a leziunilor renale. Edemul celulelor endotelio-epiteliale de la nivelul glomerulilor sugerează rolul unor tulburări în metabolismul apei și electroliților (retenție excesivă de sodiu) în patogeneza preeclampsiei — eclampsiei. McKay și colab. atrag atenția asupra rolului depozitelor de fibrină și al trombozelor intravasculare glomerulare în apariția necrozei corticale acute și a formelor severe de preeclampsie. Vassali și colab. menționează, în aproape toate cazurile de preeclampsie studiate, prezența depozitelor de fibrină în glomeruli. Precipitarea fibrinei în circulația generală și intraglomerular ar fi urmarea unui proces de coagulare lentă, declanșat de tromboplastinele eliberate de către placenta ischemică. Reacțiile glomerulare față de fibrina circulantă ar explica unele manifestări clinice ale toxemiei gravidice.

Modificările renale din toxemia gravidică se pot dezvolta fie pe un rinichi sănătos — *„nefropatia gravidică primară"* —, fie pe un rinichi cu leziuni preexistente sarcinii — *„nefropatia gravidică secundară"*. Leziunile renale sînt considerate ca o consecință, și nu ca o cauză a toxemiei gravidice. Totuși anumite modificări glomerulare sînt responsabile de unele manifestări clinice din cursul preeclampsiei.

Nefropatia gravidică primară (NGP)

Nefropatia gravidică primară a fost descrisă sub diferite denumiri: nefropatia disgravidică, disgravidia pură, toxemia sau toxicoza gravidică pură. Se instalează frecvent în ultimul trimestru al sarcinii, de obicei la o primipară care nu a prezentat nici o suferință renală în antecedente. Clinic, se manifestă prin hipertensiune arterială, proteinurie, cu sau fără edeme manifeste și, uneori, prin crize convulsive.

Principalele modificări histologice apar la nivelul glomerulilor și în alte structuri ale parenchimului renal, cu leziuni variabile și nespecifice. Glomerulii sînt măriți de volum atingînd dimensiuni intermediare — între cele ale glomerulilor normali și cele pe care le ating în glomerulonefrita acută. Desenul lobular este adesea accentuat. Lumenul capilarelor este redus și pe alocuri obliterat, cu rare hematii (glomeruli exsanguinați). Celularitatea glomerulară este normală sau ușor crescută, mai aparentă în zona centrolobulară sau mezangială. Ansele capilare dau impresia de îngroșare (fig. 111 *A, B*). Pe colorațiile uzuale este dificil să se stabilească dacă îngroșarea peretelui capilar este generată de tumefierea celulelor endocapilare sau de îngroșarea membranei bazale. Pe colorațiile PAS și impregnare argentică — metenamin, membrana bazală capilară este în general subțire și nemodificată.

Celulele endoteliale apar tumefiate, ocupînd în parte sau complet lumenul capilar, cu fine picături lipidice și granule de hialin în citoplasmă. Pe colorația tricrom Masson sau cu acid fosfotungstic se poate vedea o fină rețea fibrilară, sub formă de depozite în jurul celulelor intracapilare și subendotelial (fibrină-fibrinoid). Histochimic, depozitele

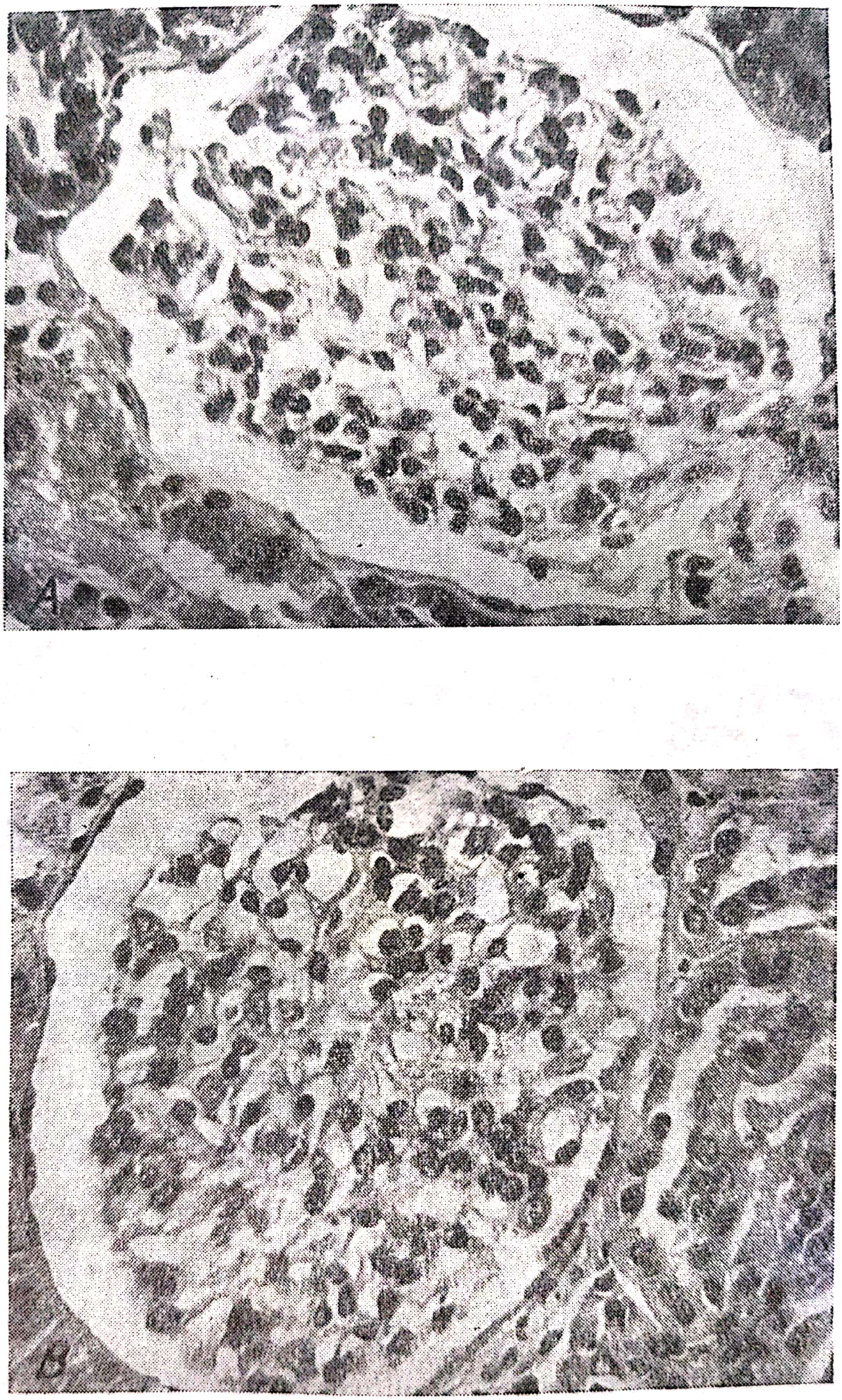


Fig. 111. *A* — glomerul hipertrofiat cu moderată hipercelularitate, cu tumefierea celulelor endocapilare și colabări ale capilarelor (col. HE×400); *B* — glomeruli cu discretă hipercelularitate endocapilară, cu colabări segmentare ale capilarelor și discrete aspecte de îngroșare a anselor capilare (col. HE×400).

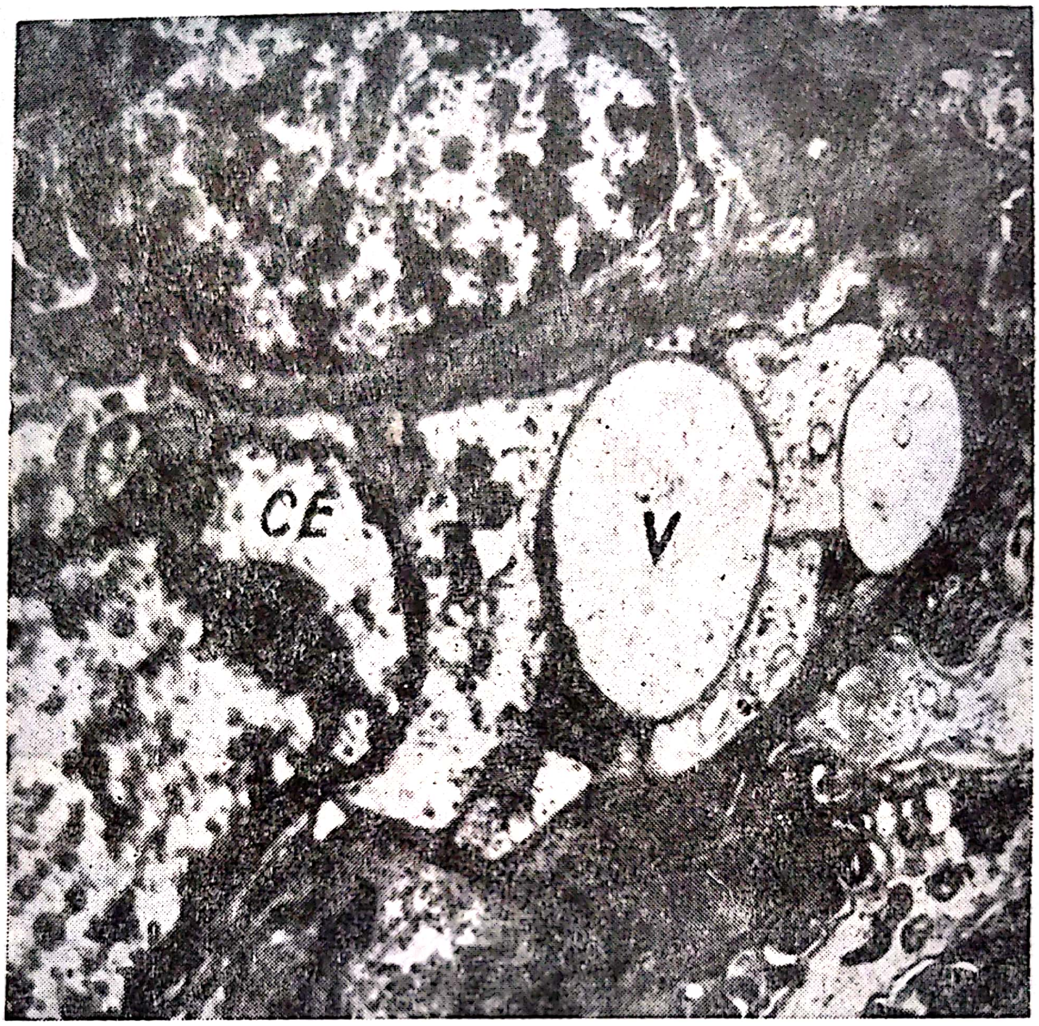


Fig. 112. — Tumefierea celulelor endoteliale *(CE)*, cu vacuolizări *(V)* ale citoplasmei (microscopie electronică; ×11 270).

de fibrină-fibrinoid conţin fosfolipide şi grupări aldehidice libere. În cazurile severe de eclampsie şi, mai ales, în cele asociate cu insuficienţă renală acută se întîlnesc frecvenţi trombi de fibrină intracapilari. Studiile cu anticorpi fluorescenţi au demonstrat prezenţa intensă şi difuză a depozitelor de fibrină la nivelul capilarelor glomerulare, cu absenţa γ-globulinelor şi a complementului (fapt care elimină posibilitatea unor mecanisme imune în patogeneza bolii).

Spaţiul mezangial apare lărgit, cu un spor de matrice PAS-pozitivă şi cu tumefierea celulelor mezangiale. Celulele podocitare sînt hipertrofiate, cu frecvente granule de hialini în citoplasmă, PAS-pozitive. Spaţiul de filtrare este redus prin tumefierea populaţiei celulare de la nivelul ghemului capilar.

În microscopia electronică modificarea cea mai caracteristică o constituie tumefierea marcată a celulelor endoteliale, cu numeroase vacuole şi particule de pinocitoză sau granule de hialin în citoplasmă (fig. 112). Fenestrările citoplasmatice ale celulelor endoteliale sînt obliterate. Celulele mezangiale sînt hipertrofiate şi adesea se extind cu

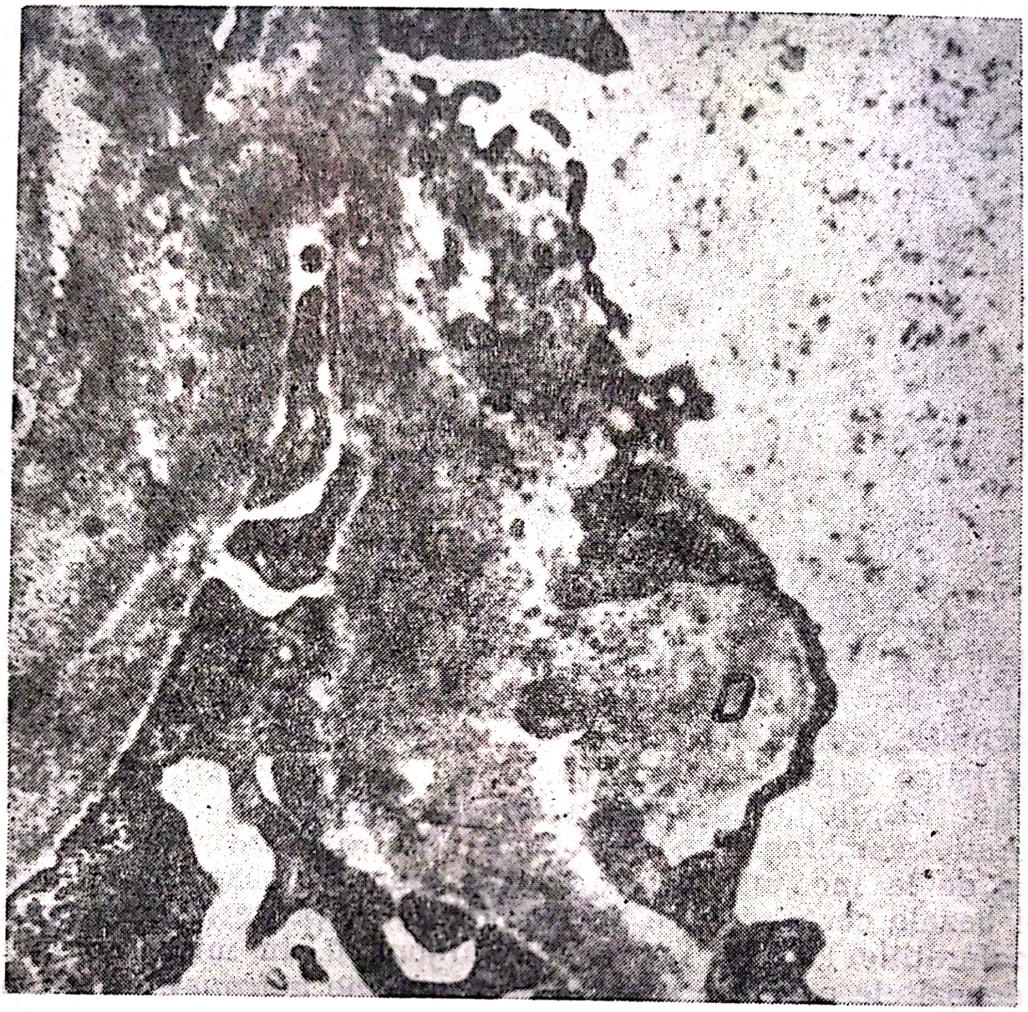


Fig. 113. — Obliterări parţiale ale fenestrărilor *laminei fenestrate*, cu depozite *(D)* subendoteliale (microscopie electronică; ×22 885).

citoplasma şi matricea subendotelial către lumenul capilarelor periferice. Celulele mezangiale sînt înconjurate de o matrice, cu o densitate similară sau mai mare decît a membranei bazale.

Lumenul capilar este redus, ca rezultat al tumefierii celulelor endocapilare, şi cu rare eritrocite intracapilare. Lîngă spaţiul mezangial şi posibil cu origine din celulele mezangiale, capilarele conţin numeroase structuri veziculare „polipoide" sau pedunculate în lumen. Celulele podocitare prezintă o citoplasmă tumefiată, cu vacuole şi granule osmofile (probabil prin absorbţia picăturilor hialine). Conturul celulelor podocitare este cu totul neregulat, producînd aspectul de hiperplazie „viloasă". Membrana bazală capilară are o structură, densitate şi grosime normale. Material electronodens, osmofil şi nefibrilar se observă în poziţie subendotelială, material descris ca fibrinoid în microscopia optică (fig. 113).

Sistemul tubular nu prezintă modificări semnificative. Tubii proximali conţin granule de hialin intens PAS-pozitive şi o uşoară tumefiere a celulelor epiteliale. Discrete picături lipidice se găsesc destul de

constant în epiteliul tubilor distali. Ocazional, în lumenul diferitelor segmente tubulare, îndeosebi în tubii colectori, apar cilindri de hemoglobină, care dau reacția pozitivă pentru fier.

În interstițiu modificările sînt minime, cu zone de edem periglomerular și peritubular.

Arterele mici interlobulare și arteriolele pot prezenta îngroșări moderate prin edem și depozite subendoteliale hialine.

În microscopia electronică s-a descris îngroșarea *laminei elastice* interne. Biopuncția renală efectuată în primul trimestru al sarcinii indică existența unor forme infraclinice de nefropatie gravidică, cu unele modificări structurale, care amintesc pe cele din nefropatia gravidică primară din ultimul trimestru. Glomerulii apar hipertrofiați, cu tumefierea difuză sau focală a celulelor endocapilare (mezangio-endotelioză glomerulară). Peretele capilar prezintă o îngroșare discretă și neregulată, prin depozite subendoteliale PAS-pozitive. Aceste observații ridică problema precocității leziunilor glomerulare în NGP, care pot persista, avînd în unele cazuri un potențial de manifestare clinică, iar în altele generînd o simptomatologie discretă cu o evoluție normală a sarcinii (uneori nu există nici o simptomatologie).

Leziunile glomerulare din NGP pot fi considerate în ansamblul lor caracteristice pentru această condiție patologică. Totuși, diagnosticul diferențial histologic cu unele nefropatii glomerulare membranoase sau proliferativ-membranoase (nefropatia din tromboza venelor renale) se impune de la început. În nefropatiile membranoase, îngroșarea membranei bazale caracteristică acestor forme se poate preciza cu ușurință prin colorațiile PAS și impregnare argentică. În microscopia electronică, depozitele osmofile subepiteliale comune nefropatiilor glomerulare membranoase lipsesc în cazul NGP. În tromboza venelor renale, modificările glomerulare sînt similare celor din nefropatia glomerulară membranoasă primitivă, iar edemul interstițial este mult mai pronunțat decît în nefropatia gravidică.

Evoluția leziunilor din NGP. Studiile efectuate prin biopsii seriate au demonstrat, în general, reversibilitatea și rezoluția leziunilor glomerulare la aproximativ 2 săptămîni după naștere (fig. 114). În unele cazuri, biopsiile iterate de control au arătat o persistență a leziunilor glomerulare pentru perioade de timp variabile și chiar cronicizarea lor. În următoarele săptămîni sau luni modificările glomerulare pot rămîne staționare sau să evolueze către organizare, constituind sechele cicatriceale definitive ale episodului clinic de NGP. Persistența aspectelor de îngroșare a anselor capilare glomerulare și a depozitelor subendoteliale de la nivelul arterelor mici și arteriolelor este considerată ca primul semn al unor sechele renale definitive și al hipertensiunii arteriale din anii care urmează episodului clinic de NGP. Procesul de rezoluție și vindecare a leziunilor glomerulare începe prin drenarea și fagocitarea depozitelor subendoteliale, în care celulele endocapilare participă în mod activ. Așa s-ar explica persistența un timp mai îndelungat după naștere a hipertrofiei celulelor endoteliomezangiale.

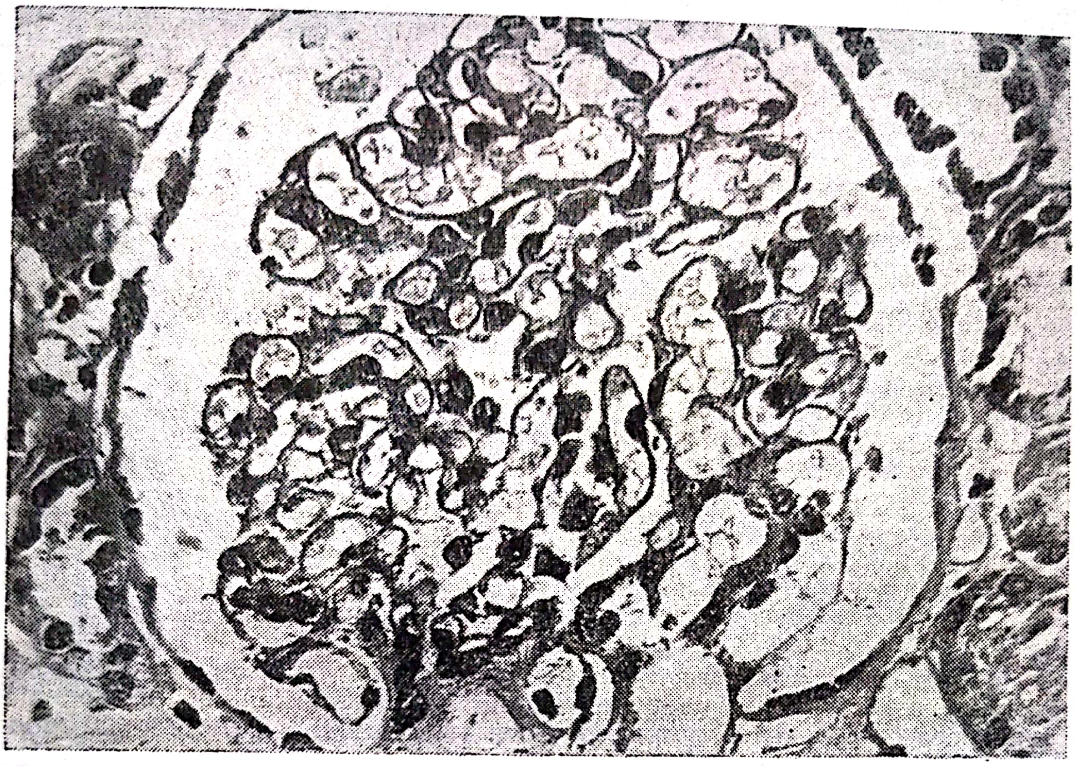


Fig. 114. — Glomeruli cu rezoluția leziunilor și recanalizarea capilarelor, după 4 săptămîni de la naștere (col. HE×400).

Nefropatia gravidică secundară (NGS)

Nefropatia gravidică secundară este concretizată prin manifestările vasculorenale care apar de obicei în cel de-al II-lea trimestru al sarcinii, în care se poate exacerba o suferință renală latentă sau cunoscută, preexistentă sarcinii.

Dintre afecțiunile renale preexistente sarcinii, care pot să devină manifeste în timpul gravidității sau să complice evoluția sarcinii (toxemia gravidică secundară), cele mai frecvente sînt: pielonefrita cronică, glomerulonefrita cronică, nefropatia lupică, nefropatia diabetică, nefroangioscleroza benignă și malignă.

Alterările morfologice în NGS sînt în general cele ale tipului de nefropatie preexistent sarcinii. La acestea, se mai pot adăuga unele leziuni cvasispecifice ale NGP (nefropatie gravidică primară supraadăugată).

BIBLIOGRAFIE

Bonnar, J., Davidson, J. F., Pidgeon, C. F., McNicol, G. P., Douglas, A. S. — Fibrin Degradation Products in Normal and Abnormal Pregnancy and Parturition, Brit. med. J., 1969, 3, 137.

McKay, D. G. — Blood Coagulation and Renal Disease. În: „Glomerulonephritis", ed. Kincaid-Smith, P., Mathew, H. T., Lovell Becker, E.), John Wiley & Sons, New York—Londra—Sydney—Toronto, 1972, p. 771.

McKay, D. G., Mewill, S. J. — Pathologic Anatomy of Eclampsia, Bilateral Renal Cortical Necrosis and Other Acute Fatal Complications of Pregnancy and its Possible Relationship to the Generalized Schwartzman Phenomenon, Amer. J. Obstet. Gynec., 1953, 66, 507.
Pollak, V. E., Nettles, J. B. — The Kidney in Toxemia of Pregnancy: A Clinical and Pathologic Study Based on Renal Biopsies, Medicine (Baltimore), 1960, 39, 469.
Pentonnier, G., Lagorce, C. J. — Les lésions rénales et l'hémodinamique placentaire dans les dysgravidies ou gestoses. În: EPH — Gestosis, Hommel, Zurich, 1972.
Popescu, D., Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N. — Sindromul vasculo-renal gravidic, Edit. medicală, Bucureşti, 1968.
Tcherdakoff, Ph. — Toxémie gravidique. Acquisitions récentes (editorial), Nouv. Presse. méd., 1974, 3, 71.
Vassali, P., McCluskey, R. T. — Rôle du processus de coagulation dans les affections glomérulaires d'origine immunologique. În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion & Cie, Paris, 1971.
Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N., Schwartzkopf, A., Szabo, I. — Modifications rénales histopathologiques dysgravidiques au cours de l-er trimèstre de la grossesse normale, Sem. Hôp., Paris, 1967, 23, 1 580.
Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N., Sabo, I., Schwartzkopf, A. — Die bioptische Nierenpunktion beim renovaskularen Schwangerschaftssyndrom, Z. ges. inn. Med., 1966, 16, 1.
Zosin, C., Georgescu, L., Mănescu, N., Schwartzkopf, A., Trandafirescu Virginia — Quelques aspects concernant le diagnostic, l'évolution et pathogenie des souffrances rénales de la grossesse, Com. 13-e Cours. int. perfect (L'Union Méd. Balkanique), Timişoara, 1976.

Nefropatia glomerulară din sindromul Goodpasture

(sindromul hemoragic pulmono-renal)

Sindromul Goodpasture este o afecţiune rar întîlnită, de etiologie necunoscută şi caracterizată printr-o pneumonie hemoptoică asociată cu o glomerulonefrită severă. Biopsia renală a precizat natura şi localizarea predominantă a leziunilor la nivelul glomerulilor. În stadiile de început ale bolii, leziunile glomerulare au un caracter proliferativ focal şi segmentar (fig. 115 A, B). Odată cu evoluţia bolii, leziunile glomerulare devin difuze, dobîndind un aspect asemănător cu cel din glomerulonefrita proliferativă difuză. Reacţiile proliferative difuze sînt de tip endo- şi extracapilar, cu formarea de semilune epiteliale, asociate frecvent cu infiltrat de polimorfonucleare şi cu necroze segmentare la nivelul ghemului capilar glomerular (fig. 116). În raport cu stadiul de evoluţie a bolii, unii glomeruli prezintă hialinizări parţiale sau totale. Imunofluorescenţa a pus în evidenţă depuneri liniare de IgG şi β_1C-globulină pe versantul intern al membranei bazale. În serul bolnavilor s-au identificat anticorpi anti-MBG, fapt care sugerează un mecanism patogenic identic cu cel din nefrita experimentală prin anticorpi anti-MBG.

Tubii prezintă modificări de atrofie şi dilatare, cu frecvente hematii şi cilindri în lumen. Epiteliul tubular conţine pigment hemosiderinic şi aspecte de descuamare şi regenerare. Interstiţiul este edemaţiat, cu infiltrate focale de celule limfoplasmocitare. Arterele interlobulare şi



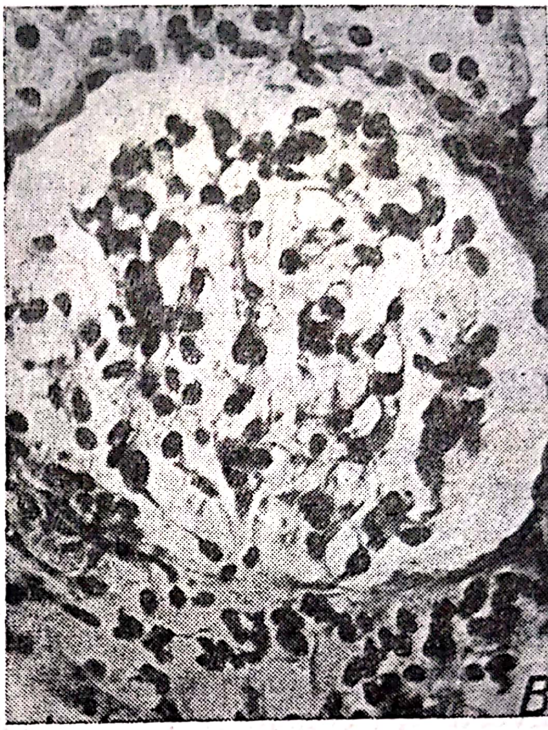


Fig. 115. A — zone de proliferare endocelulară la periferia unor lobuli (col. HE×200); *B* — glomeruli cu discretă proliferare endocapilară (col HE×200)

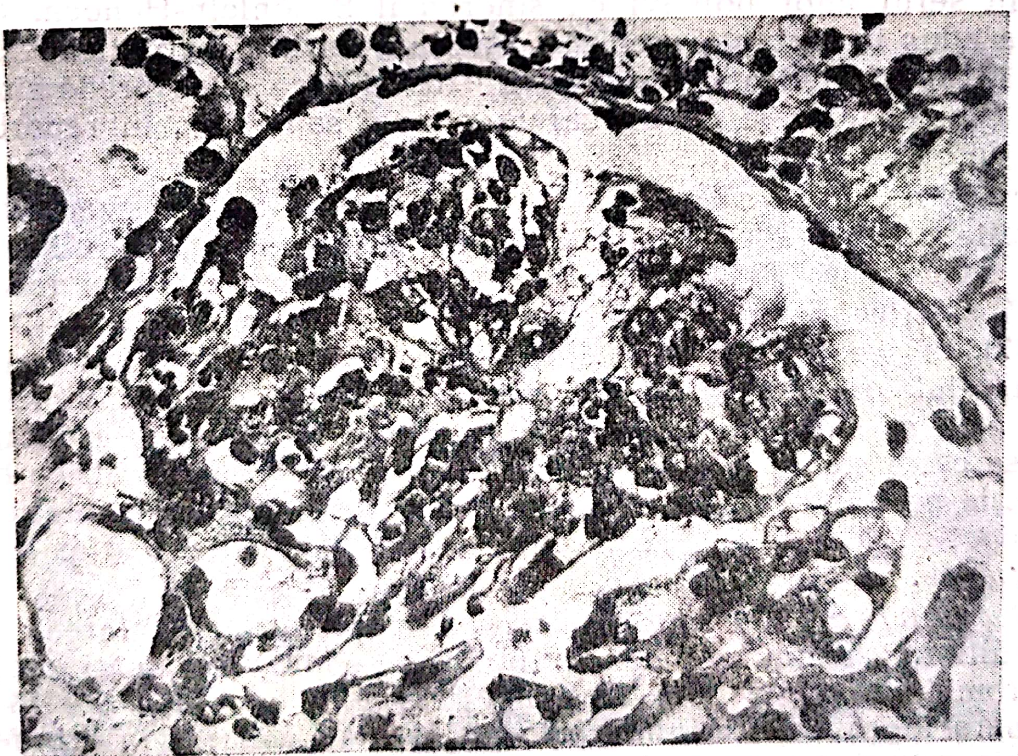


Fig. 116. — Leziuni exsudativ-proliferative, cu infiltrat de polimorfonucleare și necroze de anse capilare (col. HE×400).

arteriolele sînt uneori îngroşate prin fibrozarea intimei, alteori prezintă o inflamaţie necrotizantă a peretelui — modificări care amintesc pe cele din periarterita nodoasă. Evoluţia leziunilor a putut fi urmărită prin biopsiile iterate. În stadiile precoce, prezintă un caracter focal proliferativ, mergînd apoi progresiv către leziuni glomerulare necrotizante şi în final, către cicatrizare fibrocolagenă.

Nefropatia din sindromul Schönlein-Henoch

(purpura anafilactoidă — purpura reumatoidă)

Sindromul Schönlein-Henoch (SH) se caracterizează prin leziuni purpurice ale pielii, simptome gastrointestinale, dureri articulare. Apare mai frecvent la copil, decît la adult, cu o predominanţă la sexul masculin. Purpura Schönlein-Henoch se complică cu o nefrită în 20—30% din cazuri, aceasta reprezentînd una dintre cele mai serioase complicaţii ale acestui sindrom.

Etiologia sindromului Schönlein-Henoch este necunoscută. Unele investigaţii consideră acest sindrom ca o reacţie alergică faţă de o varietate de agenţi: alimentari, medicamentoşi, infecţii streptococice, vaccinări etc. Rolul determinant al unor reacţii antigen-anticorp în geneza leziunilor vasculare (tulburări imuno-vasculare) este tot mai mult acceptat. Modificări caracteristice au fost obţinute experimental cu seruri heteroimune anti-vase sanguine. Agenţi anti-vase au putut fi semnalaţi în serul unor bolnavi cu sindromul Schönlein-Henoch. Biopsia renală a adus importante precizări asupra naturii şi evoluţiei leziunilor renale în acest sindrom. Modificările histologice apar predominant la nivelul glomerulilor şi au un caracter focal sau difuz, în raport şi cu stadiul de evoluţie.

Leziunile focale şi segmentare sînt frecvent întîlnite în stadiile precoce ale bolii. Un anumit număr de glomeruli prezintă leziuni segmentare de tip proliferativ endocapilar, cu mici focare de necroză şi tromboze intracapilare limitate la periferia a 1—2 lobuli (fig. 117). În aceste zone se pot observa aderenţe ale capsulei şi proliferarea celulelor extracapilare. Ocazional, modificările proliferative pot fi difuze la nivelul unor glomeruli. Leziunile focale şi segmentare pot progresa către stadiul de organizare, cu formarea unor cicatrice hialine vizibile la periferia lobulilor. În alte cazuri, este posibilă evoluţia către o nefropatie glomerulară proliferativ-difuză sau către o glomerulonefrită cronică.

Leziunile difuze se caracterizează prin afectarea tuturor glomerulilor. Ghemul capilar glomerular prezintă modificări proliferative, trombi intracapilari şi hialinizări difuze. Membrana bazală capilară apare îngroşată. Leziunile cele mai severe constau în proliferarea celulelor extracapilare, cu formarea de semilune mari, care pot umple complet spaţiul de filtrare (fig. 118).

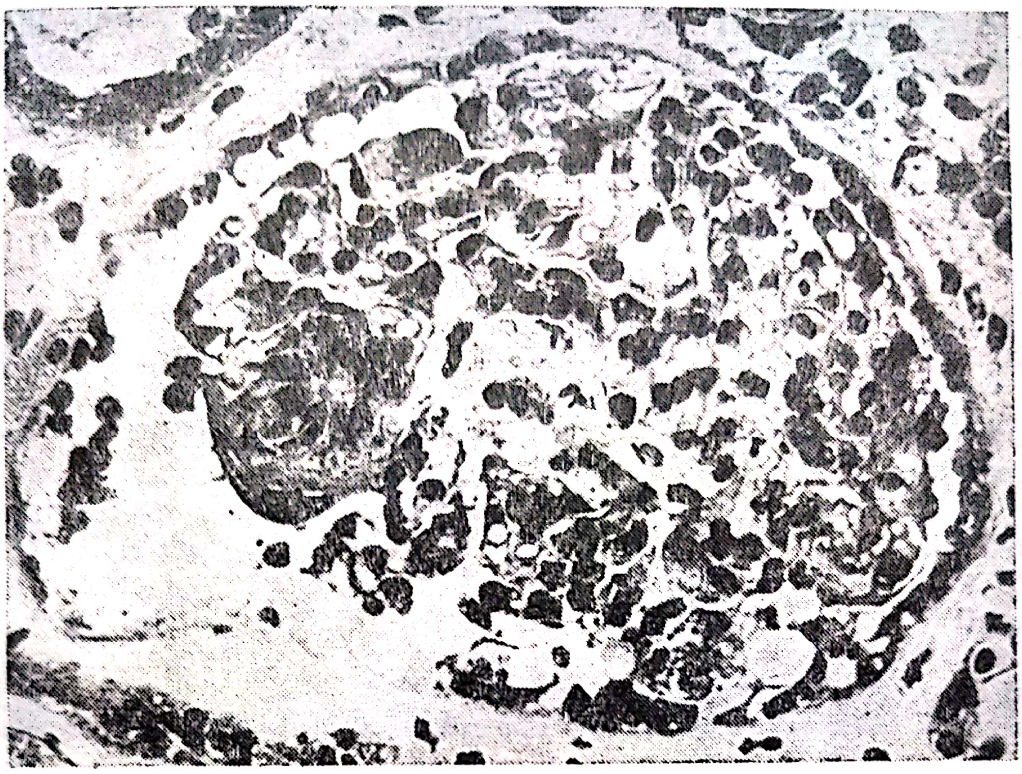


Fig. 117. — Focare de necroză lobulară, cu proliferare endocapilară (col. HE×400).

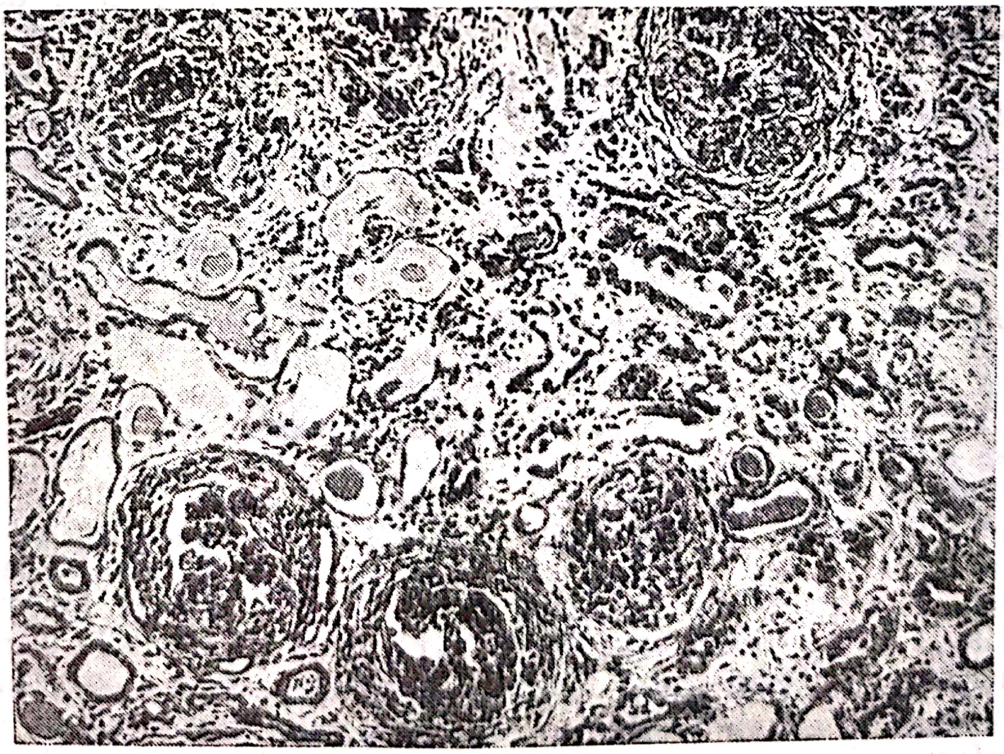


Fig. 118. — Glomerulită proliferativă extracapilară, cu formarea de semilune; atrofii și dilatări ale tubilor (col. HE×100).

Studiile de microscopie electronică au arătat, pe lîngă leziunile descrise în microscopia optică, o îngroșare neregulată și nodulară a membranei bazale capilare, cu depozite electronodense subendoteliale. În porțiunea axială a lobulilor și în jurul celulelor mezangiale apare o marcată acumulare de material membranoid. Citoplasma celulelor podocitare este adesea vacuolizată, cu aspecte de hiperplazie viloasă în spațiul urinar. Ocazional, se poate întîlni fuziunea parcelară a proceselor podocitare.

În imunofluorescență se remarcă depozite difuze de IgG, IgA, β_1-C globulină și fibrină la nivelul capilarelor glomerulare și, mai ales, în mezangiu.

Modificările tubulare sînt mai evidente în segmentele proximale și se exprimă prin atrofia sau dilatarea lor, cu cilindri eozinofili în lumen și granule de substanță hialină în citoplasma epiteliului. Interstițiul prezintă zone de edem, cu infiltrate celulare predominant limfocitare. Pe materialul de biopsie renală, modificările vasculare sînt nesemnificative sau absente. În alte cazuri se întîlnesc leziuni de inflamație necrotizantă la nivelul arterelor, arteriolelor și arterelor interlobulare, similare celor din poliarterita nodoasă.

Rinichiul în reumatismul poliarticular acut

(nefropatia reumatismală)

În evoluția reumatismului poliarticular acut afectarea rinichiului este apreciată diferit în literatura de specialitate, în funcție de metodele de explorare folosite.

Clinic, se recunoaște caracterul oligosimptomatic al nefropatiei reumatismale, cu edeme, hematurie și albuminurie pasageră și discretă.

Histologic, pe materialul de necropsie s-a descris așa-numita glomerulonefrită focală parieto-capilară.

Puncția-biopsie renală a relevat frecvența leziunilor renale în cursul acestei boli. Glomerulii apar hipertrofiați, cu lărgirea spațiului mezangial prin depuneri de material eozinofil PAS-pozitiv de tip fibrinoid, atît în spațiile intercapilare, cît și endomembranos, antrenînd îngroșarea neregulată a capilarelor. Capilarele sînt pe alocuri obliterate prin trombi de fibrină sau de fibrinoid. În glomeruli se schițează aspecte „în ansă de sîrmă", cu localizare centro- sau exolobulară (fig. 119). În unii lobuli se dezvoltă focare de necroză fibrinoidă și de proliferare a celulelor mezangiale. Modificările tubulo-interstițiale sînt discrete și nesemnificative. Unii tubi apar atrofiați sau dilatați, cu cilindri hialini în lumen. Interstițiul este populat cu un discret infiltrat limfoplasmocitar, dispus mai ales perivascular și periglomerular. Vasele intrarenale prezintă aspecte de distrofie mucoidă a mediei, cu îngroșarea hialină a intimei.

În formele de reumatism recidivant, modificările structurale ale parenchimului renal amintesc pe cele din glomerulonefrita cronică.

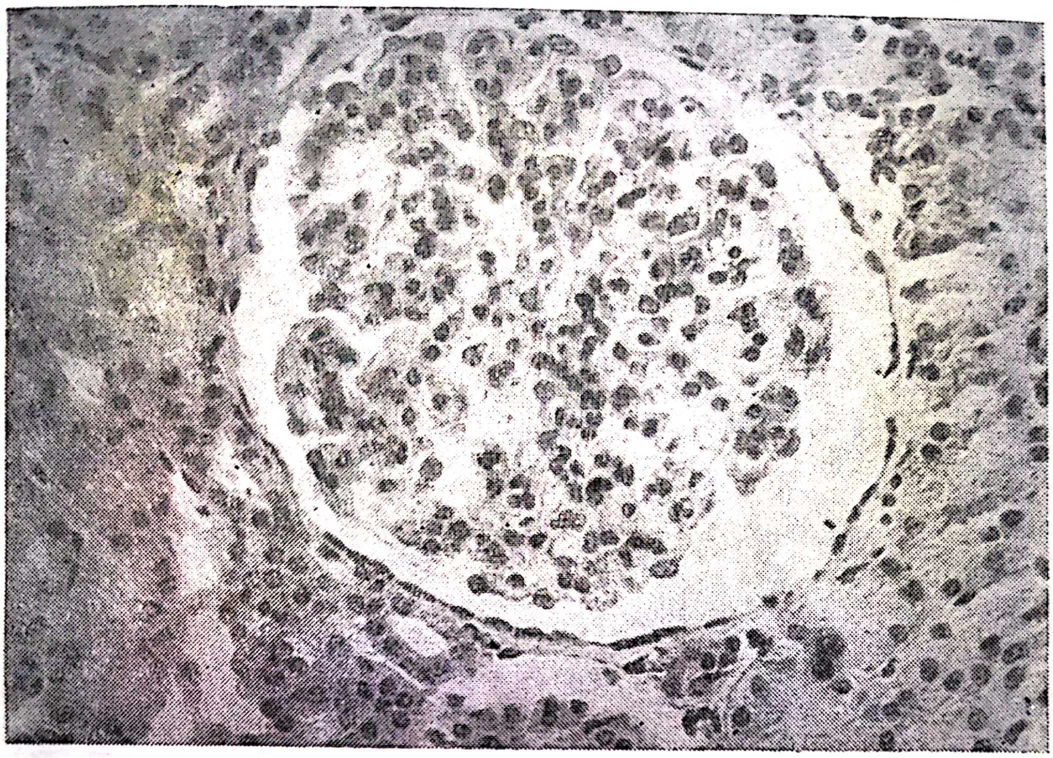


Fig. 119. — Glomeruli cu discretă hipercelularitate endocapilară, cu lărgirea spațiului mezangial și îngroșări segmentare „în ansă de sîrmă" ale capilarelor (col. HE×200).

Rinichiul în artrita reumatoidă

(nefropatia reumatoidă)

Artrita reumatoidă este o boală sistemică a țesutului conjunctiv, cu afectarea predominantă a micilor articulații și, în stadiul de visceralizare, cu interesarea mușchilor scheletici, a aortei, pleurei, pericardului, miocardului, ganglionilor limfatici și rinichiului. Modificările anatomice constau într-o vasculită generalizată, cu afectarea micilor artere și vene.

Cauza artritei reumatoide este necunoscută. Printre factorii etiologici posibili au fost menționați infecțiile, tulburările endocrine, deficiențele nutriționale etc. Numeroasele anomalii seroimunologice demonstrate la acești bolnavi, relațiile cu alte boli de colagen sugerează suportul imunoalergic ca mecanism patogenic în această afecțiune.

Explorarea biopsică a rinichiului a pus în evidență afectarea predominantă a glomerulilor renali în 60% din cazuri, cu un tablou lezional polimorf, sugerînd evoluția în puseuri a bolii. Glomerulii sînt măriți de volum, cu ușoară hipercelularitate prin proliferarea celulelor mezangiale și cu o marcată tumefiere a celulelor endoteliale (fig. 120). Spațiul mezangial apare lărgit, cu un spor de material membranoid PAS-pozitiv. Unii glomeruli prezintă leziuni segmentare, cu focare de necroză fibrinoidă și îngroșări segmentare ale unor anse capilare, sugerînd aspectul de *„wire-loop"*.

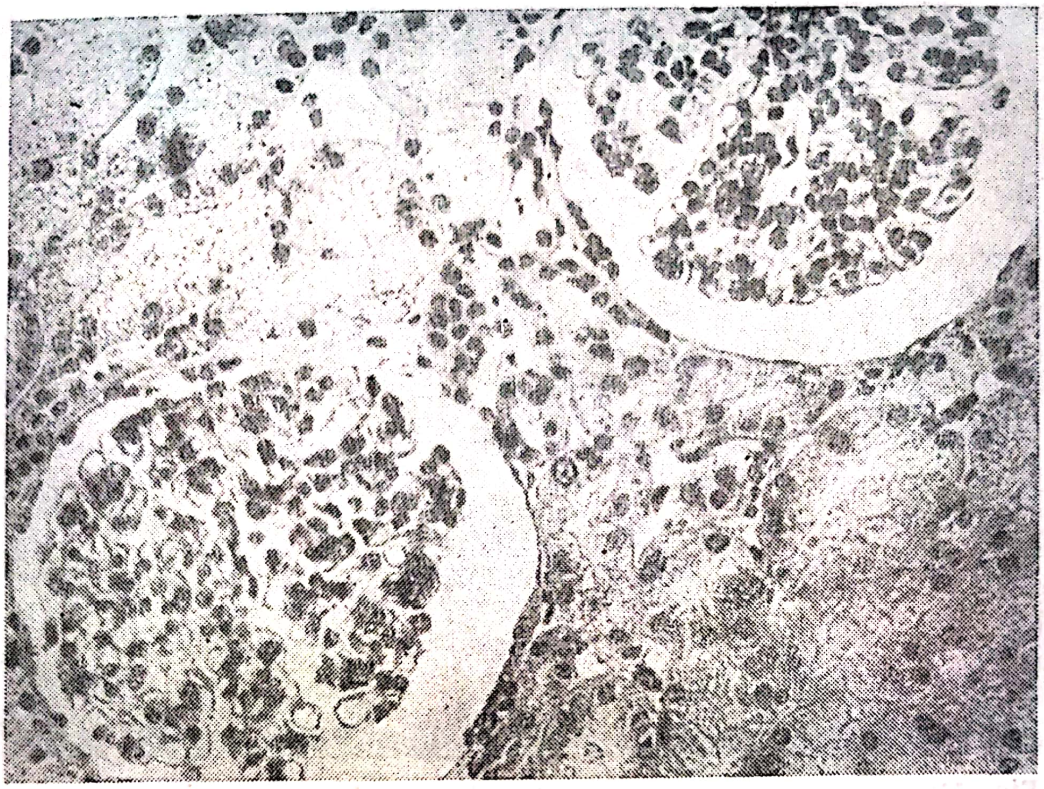


Fig. 120. — Glomeruli hipertrofiați, cu hipercelularitate mezangială și tumefierea celulelor endoteliale; unele anse capilare periferice apar îngroșate, sugerînd aspectul „în ansă de sîrmă" (col. HE×200).

Alți glomeruli sînt sediul unor focare de hialinizare, cu fibroze periglomerulare. Într-un procent de 20% din cazuri leziunile glomerulare apar asociate cu amiloidoză. Caracterele tinctoriale și distribuția amiloidului nu diferă de cele din amiloidoza secundară. Intensitatea și frecvența depunerilor de amiloid pot fi corelate cu severitatea și durata artritei reumatoide. Tubii nu prezintă modificări semnificative. Vasele interlobulare și arteriolele apar îngroșate, cu focare de necroză fibrinoidă și mucoidă în grosimea peretelui. În interstițiu se pot întîlni leziuni nodulare de tipul nodulilor reumatoizi, cu infiltrat inflamator cronic difuz și perivascular.

Nefrita cronică ereditară

(sindromul Alport)

Nefrita cronică ereditară este o boală care apare la mai mulți membri ai aceleiași familii și care se asociază cu surditate și, uneori, cu defecte oculare. Se întîlnește cu o frecvență mai mare la bărbați. Simptomatologia clinică variază în raport cu substratul anatomic. Formele glomerulare se însoțesc de proteinurie și hematurie, iar mai tîrziu apar semnele unei insuficiențe renale, cu hipertensiune și, uneori, cu sindrom nefrotic. Formele tubulo-interstițiale rămîn mult timp oligosimptomatice.

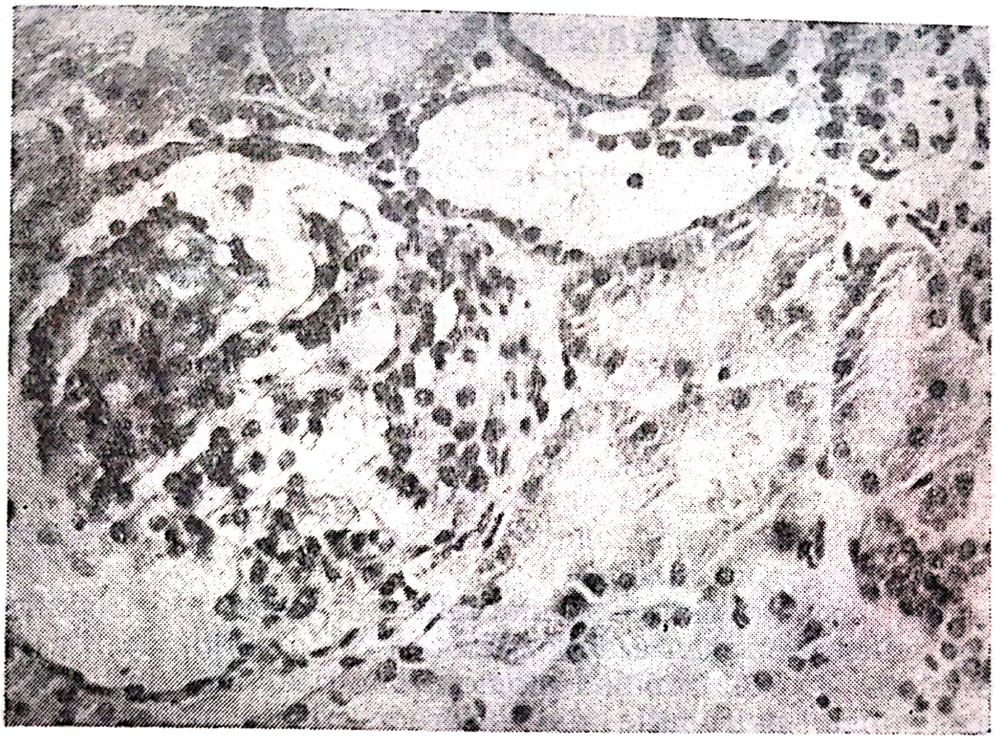


Fig. 121. — Glomeruli cu focare de proliferare endocapilară; ghemul capilar este în parte delimitat de un strat de celule epiteliale, iar unii tubi apar dilatați (col. HE×200).

Leziunile histologice descrise pe materialul de biopsie renală și de necropsie sînt foarte polimorfe. În stadiile incipiente, biopsia renală indică, în mod frecvent, la nivelul glomerulilor aspecte normale sau leziuni minime. În stadiile tardive (adolescenți și adulți) glomerulii prezintă un spectru larg de modificări, de obicei cu caracter focal de tip proliferativ-necrotic, mebranoproliferativ, sclero-hialin (fig. 121). Capsula Bowman este îngroșată, cu fibroză periglomerulară. În microscopia electronică s-au descris îngroșări ale membranei bazale, cu disocierea *laminei densa* și transformarea acesteia într-o rețea fibrilară cu incluzii granulare, rotunde, cu diametrul de 500 Å (considerate ca specifice pentru diagnosticul nefritei ereditare).

Tubii indică diferite grade de atrofie și hipertrofie, cu dilatări și zone de infiltrare grasă a epiteliului. În interstițiu se remarcă aspecte de fibroză fină, cu infiltrat inflamator cronic și plaje sau agregate de celule spumoase (celule xantomatoase). Celulele spumoase conțin grăsimi neutre, colesterol și fosfolipide. Nu sînt specifice nefritei ereditare și se găsesc frecvent în unele nefropatii cu sindrom nefrotic și în unele infecții bacteriene cronice ale parenchimului renal.

Modificările renale polimorfe din nefrita ereditară seamănă mai degrabă cu cele din pielonefrita cronică, decît cu cele din glomerulonefrită. Nefrita ereditară se deosebește de *nephronoptisis*-ul familial descris de Fanconi, prin absența chisturilor medulare.

Coagularea intravasculară în bolile glomerulare

Coagularea intrarenală apare într-un mare număr de boli renale, producînd o serie de leziuni ischemice și tulburări funcționale. Alterarea echilibrului dintre factorii coagulanți (activatori ai procesului de coagulare) și factorii anticoagulanți (activatori ai procesului fibrinolitic) poate duce la o coagulare sistemică sau locală izolată, cu acumularea unor mase excesive de fibrină la nivelul microcirculației renale. Pe colorația HE fibrina apare intens eozinofilă, cu un aspect omogen sau granular, iar în microscopia electronică, sub formă de fibrile cu o periodicitate specifică. Unele devieri ale reacțiilor de culoare ale fibrinei la nivelul capilarelor glomerulare se datoresc prezenței în compoziția chimică a fibrinei și a altor substanțe decît proteinele. Este dificil de stabilit dacă trombii de fibrină sînt rezultatul unuia sau al mai multor episoade de coagulare și dacă sînt urmarea sau cauza unor procese patologice renale.

Investigațiile histochimice, imunohistochimice și ultrastructurale au scos în evidență prezența depozitelor și a trombilor de fibrină într-o mare varietate de boli renale: glomerulonefrite, nefropatia gravidică, nefropatia lupică, nefropatia din sclerodermia acută, hipertensiunea malignă și altele. Bloom și Hayer au identificat, în peretele normal al vaselor și în endoteliul capilarelor glomerulare, printr-o tehnică indirectă de imunofluorescență, factorul VIII. În diferite glomerulopatii alterarea endoteliului capilar (reacții inflamatorii, depozite de complement) antrenează, printr-un mecanism încă necunoscut, o creștere a factorului VIII, cu rol în procesul de agregare trombocitară și de depozitare a fibrinei. Apariția depozitelor și a trombilor de fibrină constituie noi verigi patogene în intensificarea sau în determinarea unor leziuni glomerulare. Principalele mecanisme patogene implicate par să fie colapsul ischemic glomerular și organizarea colagenă a depozitelor.

În glomerulonefrita acută poststreptococică depozitele de fibrină intraglomerulară au o localizare, mai ales, în poziție subendotelială (producînd aspecte de îngroșare și de dedublare a membranei bazale în microscopia optică) și ocazional în lumenul capilar. Aspecte de microangiopatie trombotică cu depozite de fibrină subendoteliale și în unele cazuri extracapilare au mai fost descrise în glomerulonefrita rapid-progresivă, toxemia gravidică, periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat, sclerodermie. Depozite masive de fibrină intraglomerulară pot să apară ca o reacție preterminală în unele nefropatii cu evoluție severă (hipertensiune malignă, diabet sever). În nefropatiile glomerulare membranoase, depozitele de fibrină sînt discrete, fapt care sugerează lipsa de semnificație a coagulării intrarenale în patogeneza sau evoluția acestor nefropatii.

Depozitele de fibrină și microangiopatia trombotică din cursul unor nefropatii de diverse etiologii pot merge în unele cazuri către o rezoluție spontană (toxemia gravidică), iar în altele către organizare și cicatrizare fibrocolagenă (glomerulonefrita rapid-progresivă, nefropatia lupică, nefropatia diabetică și altele). Tulburările microcirculației intrarenale pot să constituie o complicație majoră a coagulării diseminate

intravasculare, cu agravarea evoluţiei naturale a unor nefropatii acute sau cronice preexistente. Examenul biopsic demonstrează în aceste cazuri depozite bogate de fibrină şi microtrombi în capilarele glomerulare şi vasele intrarenale.

Leziunile glomerulare ca elemente de referinţă în evoluţia clinică şi prognosticul bolilor glomerulare

Studiul analitic şi semicantitativ al leziunilor glomerulare pe materialul de biopsie renală a dus la stabilirea unor corelaţii morfofuncţionale în evoluţia unor nefropatii şi în aprecierea prognosticului. Biopsiile repetate au permis recunoaşterea leziunilor reversibile şi ireversibile, gradul lor de rezoluţie şi organizare şi o mai bună conturare a diferitelor entităţi de boli glomerulare. Totodată, s-au putut explica unele neconcordanţe anatomo-clinice semnalate în evoluţia unor nefropatii. Într-un mare număr de boli renale, leziunile sînt lipsite de specificitate, iar diferitele entităţi clinice pot prezenta un tablou histologic comun. Distribuţia leziunilor este inegală de la un nefron la altul, iar o singură biopsie nu permite întotdeauna evaluarea exactă a numărului de nefroni afectaţi, întinderea şi intensitatea modificărilor structurale. Unele modificări histologice merg către o vindecare anatomică mult mai lentă decît vindecarea clinică.

Aplicarea pe materialul de biopsie renală a unor metode complexe de investigaţie (microscopie optică, microscopie electronică, imunohistochimice, histoenzimologice) a dus la înlăturarea, în mare parte, a acestor neajunsuri şi la o apreciere mai exactă a devierilor funcţionale, la stabilirea prognosticului şi la selectarea unei terapii eficace.

Hipercelularitatea glomerulară reprezintă un aspect lezional întîlnit într-un mare număr de glomerulopatii. Semnificaţia acestei modificări diferă în raport cu natura şi numărul celulelor care populează glomerulul, cu localizarea endo- sau extracapilară şi cu tipul leziunilor inflamatorii sau degenerative asociate. În general, hipercelularitatea endocapilară este reversibilă, indiferent de intensitate. Infiltratul de polimorfonucleare dispare în cîteva săptămîni de la inflamaţia glomerulilor. Hipercelularitatea mezangială anticipează o rezoluţie mai lentă, (de la cîteva luni la 1—2 ani), fiind frecvent asociată cu proteinurie moderată şi hematurie microscopică. Uneori, poate să persiste peste 5 ani, cu sau fără modificări ale sedimentului urinar şi în absenţa oricăror tulburări funcţionale. Acest stadiu de evoluţie ar corespunde aşa-numitei glomerulonefrite cronice latente.

Hipercelularitatea extracapilară cu semilune epiteliale din faza acută a unei glomerulonefrite poststreptococice sau din glomerulonefrita rapid-progresivă este de o mare valoare prognostică. Proliferarea extracapilară cu semilune epiteliale este o leziune ireversibilă, care merge gradat către organizare fibroasă, cu dezorganizarea structurală a glomerulului şi a unităţii funcţionale. Cu fiecare exacerbare a bolii se produce o scădere treptată a numărului de nefroni funcţionali. Prognosticul este în funcţie de mărimea semilunelor şi de numărul glome-

rulilor afectaţi. În glomerulita extracapilară cu semilune mici şi cu afectarea sub 50% din totalul glomerulilor, prognosticul este mai favorabil. Afectarea unui mare număr de glomeruli cu semilune mari conduce la o insuficienţă renală proeminentă şi precoce şi la exitus în mai puţin de 1 an. Fibrozarea semilunelor epiteliale se face cu o mare rapiditate (în cîteva săptămîni), modificare ce poate să conducă adesea la un fals diagnostic de glomerulonefrită cronică. Proliferarea celulelor parietale este frecvent asociată cu alterări severe ale peretelui capilar (tromboze capilare şi necroze de anse) şi cu acumularea de fibrină în spaţiul de filtrare — factor stimulator al formării semilunelor epiteliale.

Depozitele de imunocomplexe la nivelul capilarelor glomerulare şi al spaţiului mezangial pot prezenta diferite grade de rezoluţie şi de organizare, în raport cu poziţia, natura şi cu persistenţa factorilor de depozitare. Depozitele subepiteliale protuberanţiale de imunocomplexe (*humps*-uri) din glomerulonefrita acută poststreptococică, mai abundente în stadiile incipiente ale bolii, prezintă o mare tendinţă de rezoluţie. Depozitele subepiteliale difuze neargirofile de imunoglobuline din nefropatia glomerulară extramembranoasă, spre deosebire de cele din glomerulonefrita acută, persistă o lungă perioadă de timp şi care duc, cu timpul, la modificări ireversibile ale membranei bazale capilare. Micile depozite cu localizare exclusiv mezangială din unele glomerulopatii focale (L.E.D., glomerulonefrita acută focală) merg în general către rezoluţie, semnificînd un prognostic bun. În unele cazuri de glomerulonefrită lupică depozitele imune mezangiale sînt abundente şi, prin extindere în poziţie subendotelială, contribuie la formarea aşa-numitei imagini de *„wireloop"*. Prognosticul este condiţionat atît de cantitatea depozitelor, cît şi de numărul glomerulilor afectaţi, de existenţa sau nu a unei proliferări extracapilare, a necrozelor şi trombozelor capilare. S-au semnalat depozite mezangiale în absenţa oricărei manifestări clinice şi morfologice de boală renală, fapt care sugerează că prezenţa depozitelor în glomeruli nu este întotdeauna sinonimă cu existenţa unei afecţiuni renale.

Excesul de matrice mezangială poate să constituie punctul de plecare a unui proces de organizare sclero-hialină şi să conducă la o glomeruloscleroză ireversibilă.

Fuziunea proceselor podocitare, vizibilă în microscopia electronică şi caracteristică nefrozei lipoidice (*„nil disease"*) poate să fie o modificare reversibilă, însoţită de o completă remisiune a manifestărilor clinice.

Coagularea intravasculară, asociată deseori cu necroze difuze sau segmentare ale capilarelor glomerulare, conduce la modificări glomerulare ireversibile. Coagularea intracapilară poate să se dezvolte în glomeruli anterior normali (eclampsie—preeclampsie, fenomenul Schwartzman, sindromul uremic hemolitic, purpura trombocitopenică), marcînd o rezoluţie frecventă a leziunilor, chiar fără o terapie anticoagulantă. În cazul unei tromboze capilare secundare din cursul unor glomerulopatii primare, leziunile postischemice glomerulare au un caracter puţin reversibil şi un prognostic sever.

În stabilirea prognosticului și a evoluției clinice, în toate cazurile de glomerulopatii primare sau secundare trebuie luate în considerare leziunile tubulo-interstițiale asociate.

Ghid pentru diagnosticul histopatologic al nefropatiilor glomerulare

(microscopie optică, microscopie electronică, imunofluorescență)

Glomerulonefrita acută difuză

MO. Afectarea întregii populații glomerulare
Tumefierea glomerulilor
Hipercelularitate glomerulară, prin proliferarea predominantă a celulelor endocapilare (glomerulită proliferativă) sau printr-un bogat infiltrat de polimorfonucleare (glomerulită exsudativă)
Inconstant, în formele severe apar leziuni asociate de necroză lobulară, tromboză capilară, semilune epiteliale cu un caracter focal

ME. Depozite dense neargirofile în poziție subepitelială (*humps*-uri); depozite de material amorf (fibrină) în poziție subendotelială și intercapilară

IF. Depozite granulare de IgG și β_1C-globuline de-a lungul membranei bazale glomerulare

Glomerulonefrita rapid-progresivă

MO. Afectarea întregii populații glomerulare
Tumefierea glomerulilor
Hipercelularitate glomerulară endo- și extracapilară, cu infiltrat de polimorfonucleare de intensități variabile
Tromboze și necroze capilare
Exsudat proteic. (fibrină, eritrocite) în spațiul de filtrare
Hiperplazia celulelor parietale ale capsulei, extinsă la un mare număr de glomeruli, cu formarea de semilune epiteliale
Glomeruli cu cicatrice fibroase
Diferite grade de atrofie IF. tubulară
Edem și infiltrat inflamator interstițial

ME. Îngroșarea neregulată a membranei bazale capilare, cu depozite subendoteliale și în mezangiu

IF. Depozite liniare de IgG și B_1C-globulină de-a lungul membranei bazale capilare

Glomerulonefritele focale

MO. Afectarea numai a unui anumit număr de glomeruli (leziuni focale) și numai a anumitor segmente dintr-un glomerul (leziuni segmentare)
Leziunile glomerulare pot avea un caracter proliferativ, exsudativ, membranos, necrotizant, localizate fiind mai ales la periferia lobulilor
Tubii prezintă modificări atrofo-degenerative

Glomerulopatiile membranoase primitive

MO. Afectarea tuturor glomerulilor
Îngroșarea difuză și uniformă a pereților capilari
Normo- sau discretă hipercelularitate glomerulară

ME. Depozite electronodense, neargirofile, cu localizare subepitelială, subendotelială, intramembranoasă, mezangială. Depozitele subepiteliale dau un aspect striat caracteristic („în roată dințată") pe versantul extern al membranei bazale
Depozitele subendoteliale au o densitate variabilă, cu aspect granular sau fibrilar
Depozitele intrabazale apar ca materiale dense, amorfe, cu distribuție difuză sau în focare

Depozitele mezangiale apar ca acumulări difuze sau izolate în grosimea mezangiului, sînt electronodense și neargirofile

IF. Depozite de imunoglobuline de diferite tipuri și cu diferite localizări (IgG, β_1C-globulină, β_1A-globulină, IgA, IgM)

Glomerulonefritele cronice

A. *Nefropatia glomerulară cu leziuni minime*

MO. Glomeruli optic normali sau cu leziuni minime

Normocelularitate glomerulară

ME. Fuziunea proceselor podocitare
Membrana bazală capilară, de grosime normală
Fine depozite subendoteliale

IF. Lipsa depozitelor de imunoglobuline

B. *Nefropatia glomerulară cu hialinoză focală și segmentară*

MO. Leziuni izolate și segmentare de hialinoză glomerulară, alături de glomeruli optic normali sau cu proliferări endo- și extracapilare și cu depozite de material fibrinoid

IF. Depozite de IgM și mai rar de IgA și IgG

C. *Nefropatia glomerulară extramembranoasă*

MO. Interesarea simultană a tuturor glomerulilor
Îngroșarea difuză și uniformă a peretelui capilar, cu un aspect striat caracteristic pe impregnarea argentică
Normocelularitate glomerulară

ME. Depozite dense omogene, neargirofile și difuze, pe versantul extern al membranei bazale, situate între expansiunile argirofile ale *laminei densa* (aspect striat)

IF. Depozite granulare de IgG de-a lungul membranei bazale capilare

D. *Nefropatia glomerulară proliferativă difuză pură*

MO. Hipercelularitate gromerulară simplă mezangială, fără depozite sau îngroșări ale peretelui capilar
Inconstant, proliferare extracapilară, cu formarea de semilune epiteliale

E. *Nefropatia glomerulară membrano-proliferativă.*

MO. Proliferarea difuză a celulelor endocapilare
Îngroșarea peretelui capilar cu aspecte de dedublare vizibile pe col. PAS și argentică
Depozite fibrinoide neargirofile, vizibile pe colorația tricrom

ME. Proliferarea celulelor mezangiale, cu o bogată rețea membranoidă în regiunea centrolobulară
Îngroșarea membranei bazale capilare prin depozite granulare electronodense în pozițiile endo- și extramembranoasă
Expansiunea celulelor mezangiale între membrana bazală și celulele endoteliale

IF. Depozite granulare de IgG și β_1C-globulină la nivelul peretelui capilar

a) *Glomerulopatia cu depozite dense*

MO. Depozite de culoare brună-negricioasă, cu o distribuție difuză sau focală la nivelul membranei bazale, vizibile prin impregnarea argentică, verde de lumină, col. PAS

ME. Depozite dense în grosimea membranei bazale

IF. Depozite granulare de β_1C- și β_1A-globulină, de IgG, IgM, IgA de-a lungul peretelui capilar și în mezangiu

b) *Glomerulopatia lobulară*

MO. Îngroșarea marcată a țesutului mezangial, cu accentuarea lobulației și individualizarea lobulilor
Prezența de noduli hialini în porțiunea centrolobulară
Afectarea tuturor lobulilor dintr-un glomerul

ME. Îngroșarea membranei bazale capilare prin depozite subendoteliale sau subepiteliale
Aspectul fibrilar al nodulilor hialini

F. *Nefropatia glomerulară cu depozite mezangiale de IgA*

MO. Îngroșarea mezangiului prin depozite PAS-pozitive
Aspect de dublu contur al anselor capilare

ME. Depozite endomembranoase și în mezangiu

IF. Depozite mezangiale de IgA

G. *Nefropatia glomerulară cronică difuză — stadiul avansat*

MO. Dezorganizarea tuturor structurilor parenchimului renal
Polimorfism lezional, cu aspecte de glomerulită proliferativă difuză, lobulară, glomerulită cu semilune fibrozate, glomerulită sclerozantă
Îngroșarea capilarelor glomerulare
Tubi cu diferite grade de atrofie și dilatare, cu cilindri hialini
Fibroze difuze, fine, în interstițiu și infiltrat inflamator cronic, mai ales în jurul glomerulilor hialinizați

Îngroşarea şi fibroelastoza vaselor intrarenale

ME. Agregate de material electronodens la nivelul glomerulilor hialinizaţi
Îngroşarea membranei bazale capilare cu aspect dantelat

Nefropatii glomerulare de origine metabolic — degenerativă imunologică sau nedeterminată

A. *Nefropatia lupică*

MO. Proliferarea celulelor endocapilare, cu distribuţie difuză sau focală
Îngroşarea limitată sau difuză a peretelui capilar cu aspect de *„wire-loop"*
Depozite de fibrinoid la nivelul pereţilor capilari, vizibile pe col. PAS, tricrom
Leziuni active de necroză: trombi intracapilari, corpi hematoxilinici, semilune epiteliale

ME. Depozite electronodense subendoteliale, subepiteliale, în grosimea membranei bazale, şi în mezangiu

IF. Depozite granulare de IgG şi β_1C-globuline de-a lungul membranei bazale capilare

B. *Glomeruloscleroza diabetică*

MO. Leziuni nodulare, eozinofile PAS-pozitive, acelulare în porţiunea centrolobulară, cu afectarea a 1—3 lobuli, spre deosebire de glomerulita lobulară
Structura lamelară argirofilă a nodulilor
Îngroşarea peretelui capilar glomerular
Leziuni difuze cu depozite mezangiale, exsudative, cu *„fibrin-cap"* şi *„capsular-drop"*
Atrofii tubulare cu infiltrarea glicogenică a epiteliului
Modificări vasculare de tipul arterio- şi arteriolosclerozei
Fibroză interstiţială cu infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar

ME. Depozite electronodense subendoteliale în mezangiu, îngroşarea *laminei rara interna*

IF. Depozite intens fluorescente de γ-globuline în leziunile exsudative şi arteriole

C. *Nefropatia amiloidă*

MO. Depuneri mezangiale şi subendoteliale de amiloid, de intensităţi variabile
Accentuarea lobulaţiei glomerulare, cu formarea de mici noduli eozinofili rău delimitaţi
Ectazia capilarelor din jur
Transformarea hialino-amiloidă a unor glomeruli
Depuneri de amiloid la nivelul membranei bazale tubulare, atrofii şi dilatări tubulare
Fibroză interstiţială cu infiltrat limfoplasmocitar
Depuneri de amiloid la nivelul vaselor mici intrarenale

ME. Depozite de amiloid în matricea mezangială, subendotelial, cu o distribuţie difuză sau focală
Fuziunea şi dezorganizarea proceselor podocitare

D. *Nefropatia din toxemia gravidică*

MO. Hipertrofia glomerulilor, colabarea capilarelor
Discretă sau normocelularitate, cu tumefierea celulelor endoteliale
Discretă îngroşare a membranei bazale
Depozite de fibrină în poziţie subendotelială, vizibile pe col. tricrom
Lărgirea discretă a spaţiilor intercapilare, cu un uşor spor de matrice
Microtrombi şi necroze glomerulare în formele severe de eclampsie

ME. Hipertrofia celulelor endoteliale, hipertrofia celulelor mezangiale, cu o creştere a matricei, vacuolizări ale celulelor podocitare şi endoteliale
Depozite electronodense subendoteliale

IF. Prezenţa intensă şi difuză a fibrinei; absenţa γ-globulinelor şi a complementului

E. *Nefropatia glomerulară din sindromul Goodpasture*

MO. Leziuni glomerulare proliferative focale sau difuze endo- şi extracapilare
Necroze de anse cu infiltrat leucocitar
Hialinizări parţiale sau totale la nivelul unor glomeruli
Atrofii şi dilatări ale tubilor, cu aspecte de descuamare şi regenerare
Edem şi infiltrat inflamator interstiţial cu dispoziţie focală
Modificări ale vaselor intrarenale, cu îngroşarea fibrohialină a intimei

IF. Depuneri liniare de IgG şi β_1C-globulină pe versantul intern al membranei bazale capilare

F. *Nefropatia din sindromul Schönlein-Henoch*

MO. Leziunile apar predominant la nivelul glomerulilor, avînd un caracter focal sau difuz
Proliferarea celulelor endocapilare, cu mici focare de necroză şi microtromboze
Inconstant, proliferarea celulelor extracapilare
Glomeruli cu cicatrice hialine
Îngroşări ale membranei bazale capilare
Atrofii şi dilatări ale tubilor
Edem şi infiltrat limfocitar interstiţial

ME. Îngroşarea neregulată şi nodulară a membranei bazale prin depozite electronodense subendoteliale
Acumularea de material membranoid în zona axială a lobulilor

IF. Depozite difuze de IgG, IgA, β_1C-globulină, fibrină la nivelul capilarelor şi în mezangiu

G. *Nefropatia reumatoidă*

MO. Glomeruli hipertrofiaţi cu hipercelularitate mezangială, cu lărgirea mezangiului
Tumefierea celulelor endoteliale
Spor de material membranoid PAS-pozitiv în mezangiu
Îngroşări segmentare ale anselor capilare, schiţînd aspectul de *„wire-loop"*, focare de necroză fibrinoidă
Glomeruli hialinizaţi, cu fibroză periglomerulară
Leziuni nodulare interstiţiale de tipul nodulilor reumatoizi

H. *Nefropatia din reumatismul articular acut*

MO. Hipertrofie glomerulară cu lărgirea mezangiului prin material PAS-pozitiv
Îngroşarea neregulată a capilarelor, schiţînd aspectul de *„wire-loop"*, focare de necroză fibrinoidă
Discretă proliferare a celulelor mezangiale
Infiltrat limfoplasmocitar interstiţial, dispus periglomerular şi perivascular
Distrofie mucoidă şi fibrinoidă la nivelul vaselor intrarenale

I. *Nefrita cronică ereditară*

MO. Glomerulită proliferativă, membranoproliferativă, sclero-hialină
Atrofii şi dilatări ale tubilor, cu zone de infiltrare grasă a epiteliului
Infiltrat inflamator şi plaje de celule xantomatoase în interstiţiu

ME. Îngroşări ale membranei bazale, cu disocieri ale *laminei densa*, cu incluzii rotunde, granulare, specifice nefritei ereditare

BIBLIOGRAFIE

Bacani, R. A., Velasquez, F., Kanter, A., Pirani, C. L., Pollak, V.E. — Rapidly Progressive Glomerulonephritis, Ann. intern. Med., 1968, 69, 463.

Ballard, H. S., Eisenger, R. P., Gallo, G. — Renal Manifestation of the Henoch-Schönlein in Syndrome in Adults, Amer. J. Med., 1970, 49, 328.

Benoit, F. L., Rulon, D. B., Theil, G. B., Doolan, P. D., Watten, R. H. — Godpasture Syndrome: A Clinicopathologic Entity, Amer. J. Med., 1964, 37, 424.

Bernhardt, P. J. — La néphropatie du syndrome de Schönlein — Henoch chez l'adulte, Praxis, 1968, 57, 70.

Bloom, A., Giddings, L., Wilks, C. J. — Nature méd. Biol., 1972, 241, p. 217.

Hawkins, D., Cochrane, C. G. — Glomerular Basement Membrane and Immunological Glomerulonephritis, Immunology, 1968, 14, 665.

Hinglais, N., Grunfeld, J., Bois F. — Characteristic Ultrastructural Lesions of the Glomerular Basement Membrane in Progressive Ereditary (Alport's-Syndrome), Lab. Invest., 1972, 27, 473.

Kaufman, D. B., McIntosh, M. R. — Familial Nephropathy, Amer. Heart. J., 1971, 82, 839.

Kbert, M. E., Nilsson, I. M. — Factor VIII and Glomerulonephritis, Lancet, 1975, 1 111.

Koffler, D., Sandson, J., Carr, R. et al. — Immunologic Studies Concerning the Pulmonary Lesions in Goodpasture Syndrome, Amer. J. Path., 1969, 54, 293.

Lerner, R. A., Glassock, R. J., Dixon, F. J. — The Rol of Antiglomerular Basement Membrane Antibody in the Pathogenesis of Human Glomerulonephritis, J. exp. Med., 1967, 126, 989.

MacDonald, K., Clarkson, A. M., — The Role of Coagulation in Renale Disease. Perspectives in Nephrology and Hypertension (ed. Lovell Becker E.), vol. I, Harper & Brothers, New York, 1971.

Meadow, S. R., Glasgow, E. F., White, W. R. H. R., Moncrieff, M. W., Cameron, J. S., Ogg, C. S. — Schonlein-Henoch Nephritis. În: „Glomerulonephritis" (ed. Kincayd-Smith, P., Mathew, T. H., Lovell Becker, F.) John Wiley & Sons, New York, 1973.

Vassali, P., McCluskey, R. T. — The Coagulation Process and Glomerular Disease, Amer. J. Med., 1965, 39, 179.

Wilson, C. B., Dixon, F. J. — Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody-Induced Glomerulonephritis, Kidney Int., 1973, 3, 74.

Nefropatiile tubulare

Nefropatiile tubulare constituie un grup de afecţiuni sau manifestări renale, în care leziunile apar predominant la nivelul sistemului tubular. Modificările tubulare pot fi primare, prin acţiunea unor noxe sau condiţii care afectează primitiv structurile tubulare sau secundare, prin efectele unor nefropatii glomerulare sau vasculo-interstiţiale.

Nefropatiile tubulare primare pot fi generate de o serie de factori de origine ischemică, toxică, metabolică sau congenitală. Pe baza condiţiilor etiologice şi patogenetice se pot clasifica în: nefropatii tubulare de origine ischemică; nefropatii tubulare prin nefrotoxine; nefropatii tubulare prin tulburări metabolice şi obstructive; nefropatii tubulare displazice (congenitale).

Clasificarea este relativă, deoarece în multe cazuri acţiunea diferitelor condiţii etiologice poate să apară sumară. Leziunile histologice, cu rare excepţii, sînt nespecifice, localizate la totalitatea nefronilor sau numai la un număr limitat de nefroni. La nivelul aceluiaşi nefron pot avea un caracter difuz sau multifocal, cu afectarea predominantă a anumitor segmente, în raport de cauze, de intensitatea şi durata diferiţilor factori etiologici şi de starea anatomo-funcţională preexistentă a nefronilor.

Nefropatiile tubulare secundare nu reprezintă entităţi aparte din punct de vedere clinic, fiind urmarea unor leziuni active sau vindecate şi mutilante din cursul unor nefropatii primare glomerulare sau vasculo-interstiţiale. Nefropatiile tubulare au ca substrat morfologic o mare varietate de leziuni celulare şi extracelulare, unele relevate în microscopia optică, altele în microscopia electronică sau prin metode histochimice şi histoenzimatice. Caracterul nespecific al leziunilor pentru diferite tipuri de nefropatii tubulare face ca valoarea biopsiei renale în stabilirea diagnosticului să fie limitată.

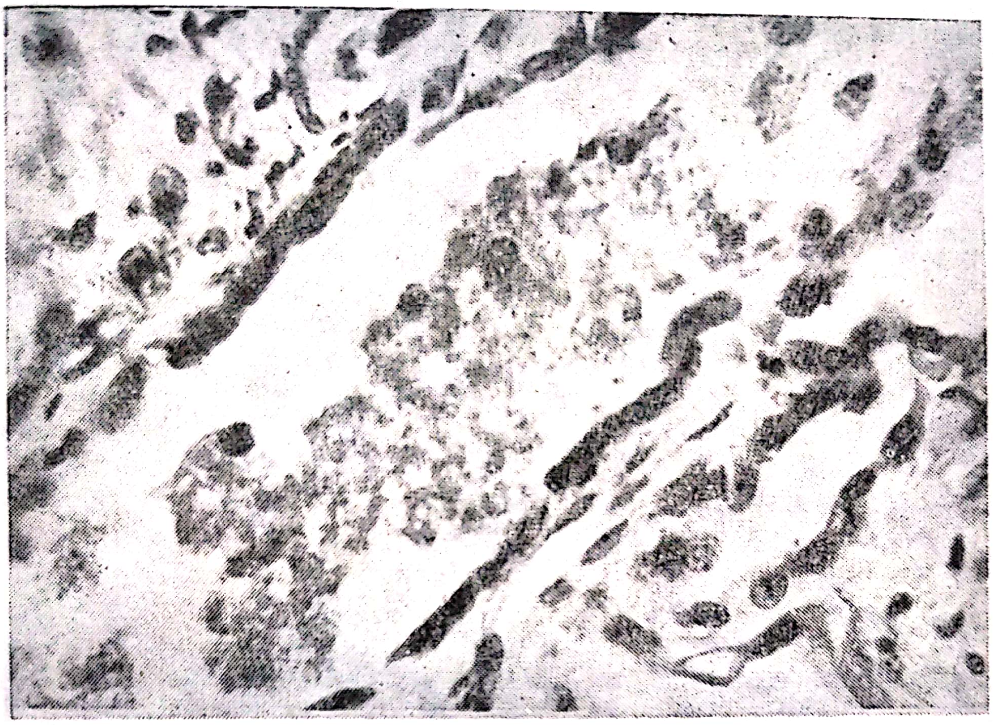


Fig. 122. — Descuamarea celulelor epiteliale necrozate, cu regenerări ale epiteliului tubular (col. HE×400).

Nefropatiile tubulare de origine ischemică

Tulburările circulatorii de tip ischemic la nivelul parenchimului renal determină leziuni degenerativ-necrotice de diferite grade şi localizări, în funcţie de severitatea ischemiei: *tubulorrhexis,* necroze tubulare, necroză corticală, infarcte.

Cauzele ischemiei sînt foarte diverse şi includ, în primul rînd, stările de şoc de diferite etiologii.

Leziunea de *tubulorrhexis* reprezintă o ruptură circumscrisă a tubilor, cu necroze focale ale epiteliului şi alterări disruptive ale membranei bazale tubulare. Leziunile sînt localizate la întîmplare de-a lungul întregului nefron, dar mai accentuate în tubul distal în ansa Henlé. Modificările membranei bazale vizibile în microscopia optică, dar mai ales în microscopia electronică se caracterizează prin rupturi şi destrămarea structurii fibrilare. Epiteliul de acoperire este necrozat şi treptat înlocuit printr-un epiteliu de regenerare (fig. 122). Între două porţiuni lezate se găsesc segmente de nefron intacte. Rupturile tubulare stimulează reacţii inflamatorii exsudative la nivelul interstiţiului din jur.

Necroza ischemică tubulară este dispusă în focare cu localizare întîmplătoare, în diferite segmente ale nefronului şi în diferiţi nefroni, fără o selectivitate de sediu. Focarele de necroză tubulară alternează cu zone de aspect normal. Alterările degenerativ-necrotice pot cuprinde toată grosimea peretelui tubular, fiind deseori asociate cu leziuni dis-

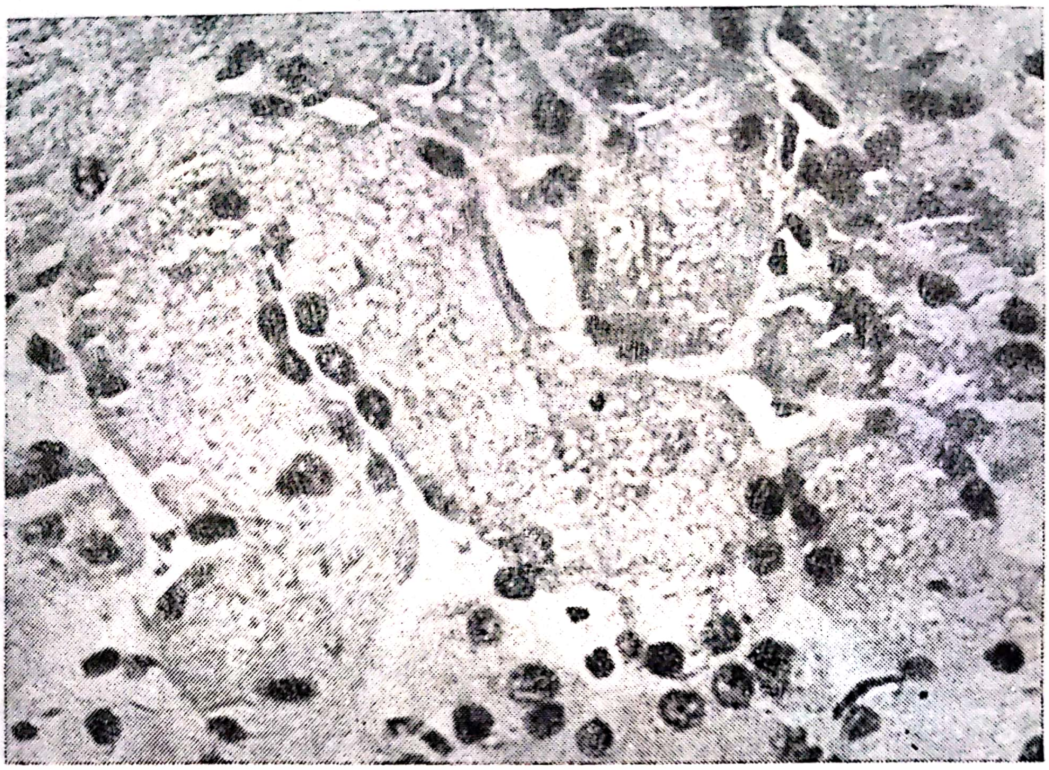


Fig. 123. — Necroză de coagulare a epiteliului tubular interesînd toată grosimea peretelui (col. HE×400).

ruptive ale membranei bazale tubulare *(tubulorrhexis)* (fig. 123). Necroza tubulară de tip ischemic diferă ca localizare și întindere de necroza tubulară prin nefrotoxine, în care leziunile apar cantonate predominant la nivelul tubilor proximali și la totalitatea populației de nefroni.

Nefropatiile tubulare prin nefrotoxine

(nefropatiile toxice)

Nefropatiile toxice includ alterările funcționale și structurale ale parenchimului renal produse de numeroase substanțe chimice și biologice, de natură exo- sau endogenă. Conceptul de nefrotoxicitate se referă și la unele substanțe metabolice, care apar în circumstanțe patologice și în concentrații anormale în sînge și la nivelul rinichiului (calciu, acid uric, magneziu și altele). Biopsia renală, amplificată prin investigațiile și interpretările histochimice și electronooptice, a permis recunoașterea susceptibilității crescute a parenchimului renal față de o mare gamă de substanțe chimice: droguri medicamentoase, substanțe biologice active, agenți fizici și altele.

O prezentare exhaustivă a agenților nefrotoxici este imposibilă, lista lor rămînînd practic deschisă și fiind în continuă creștere.

În mare, agenții nefrotoxici pot fi grupați după natura lor, după modul de acțiune (directă, indirectă), după structurile parenchimului renal predominant afectat.

După natura lor, o clasificare schematică ar include: medicamente nefrotoxice (derivaţi metabolici, antibiotice, sulfamide, antifungice, analgetice, substanţe de contrast folosite în radiologie, diuretice etc.), metale grele şi compuşi ai acestora, metale rare, solvenţi organici, substanţe utilizate în agricultură (insectofungicide, îngrăşăminte chimice).

În nefropatiile toxice, tubulonecroza reprezintă leziunea cea mai importantă şi semnificativă, care pe plan clinic se manifestă printr-un sindrom mai mult sau mai puţin complet de insuficienţă renală.

Tubulonecroza se admite ca fiind efectul acţiunii directe a unor toxice, prin concentrarea şi reabsorbţia din lumenul tubular în celulele epiteliale, la care se poate adăuga acţiunea indirectă a ischemiei care se instalează. Tubul proximal şi porţiunea sa distală reprezintă segmentul cel mai mult afectat, iar leziunile se dezvoltă la majoritatea nefronilor. S-a pretins chiar o anumită selectivitate în localizarea leziunilor la nivelul sistemului tubular, în funcţie şi de substanţa toxică în cauză, selectivitate care a fost infirmată prin microdisecţia nefronului şi prin modele experimentale. Alterările tubulare cele mai comune sînt distrofia granulo-vacuolară (fig. 124), distrofia hialină, distrofia grasă, degenerările şi necrozele focale (fig. 125). Prin descuamare, celulele degenerate şi necrozate pot produce diferite efecte obstructive, îndeosebi către segmentele distale ale tubilor proximali. Membrana bazală tubulară îşi păstrează în parte integritatea structurală, fapt care favorizează procesul de regenerare şi vindecare. În nefropatiile toxice severe se instalează de obicei şi un grad de ischemie, care accentuează leziunile de tubulonecroză şi apariţia modificărilor de *tubulorrhexis*.

Din lista mare a substanţelor nefrotoxice se vor reţine cele mai frecvent întîlnite în practica medicală şi cele cu unele particularităţi anatomo-clinice legate de natura toxicului în cauză.

Nefropatiile generate de medicamente nefrotoxice. Medicamentele nefrotoxice îşi exercită acţiunea lor potrivit unor mecanisme distincte sau asociate (toxicitate directă, indirectă, origine alergică, obstrucţii intra- sau extrarenale). Gradul de toxicitate variază în raport cu modul de administrare a medicamentului, posologia utilizată, durata tratamentului, nefropatiile preexistente.

Sulfamidele, cu o slabă solubilitate (sulfapiridina, sulfatiazida, sulfadiazina) şi administrate în doze mari, precipită sub formă de cristale la nivelul tubilor renali şi al căilor urinare superioare. Cristalele se acumulează mai ales în tubii distali şi colectori, antrenînd diferite grade de obstrucţie şi leziuni cu un caracter degenerativ-necrotic la nivelul epiteliului tubular. Pe secţiuni histologice şi în microscopie cu lumină polarizată, cristalele apar birefringente, putînd fi confundate cu cele de oxalaţi de calciu sau leucină. Tubul distal şi ansa Henle conţin cilindri de hemoglobină (hematici, leucocitari). În ţesutul interstiţial internefronal se produc reacţii inflamatorii, uneori cu un caracter granulomatos. Leziunile glomerulare sînt minime sau absente. În prezent, prepararea unor sulfamide cu acţiune prelungită şi cu o mare solubilitate a dus practic la dispariţia accidentului de cristalizare în căile urinare.

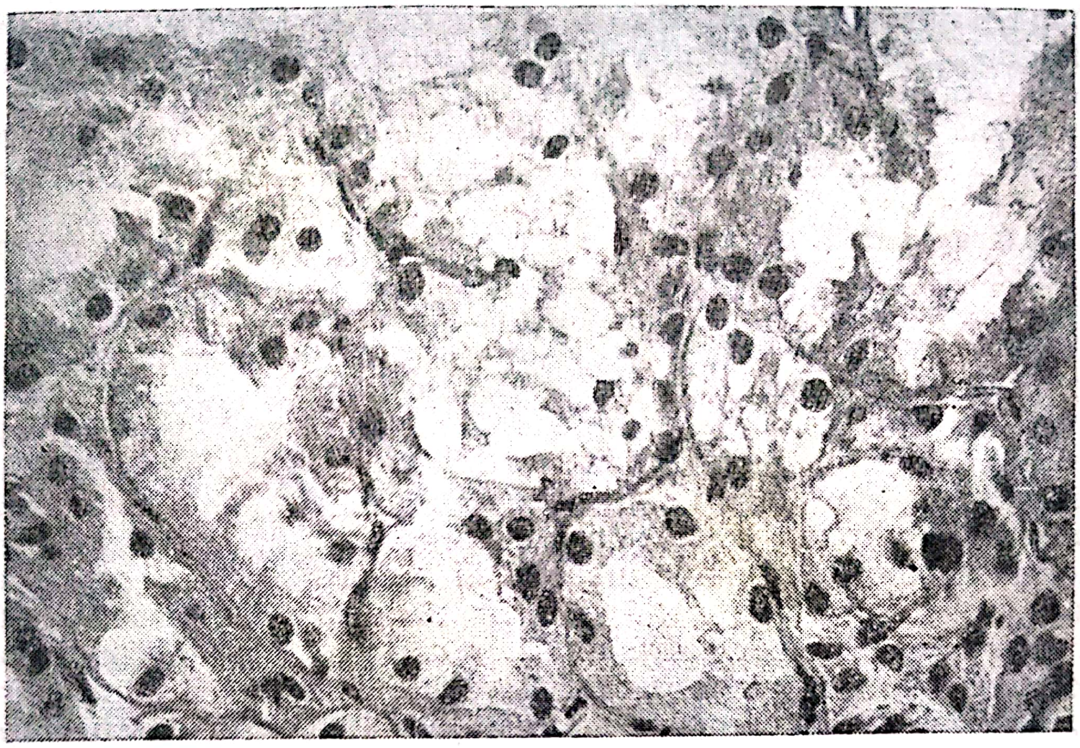


Fig. 124. — Distrofie granulo-vacuolară a epiteliului tubular (col. HE×400).

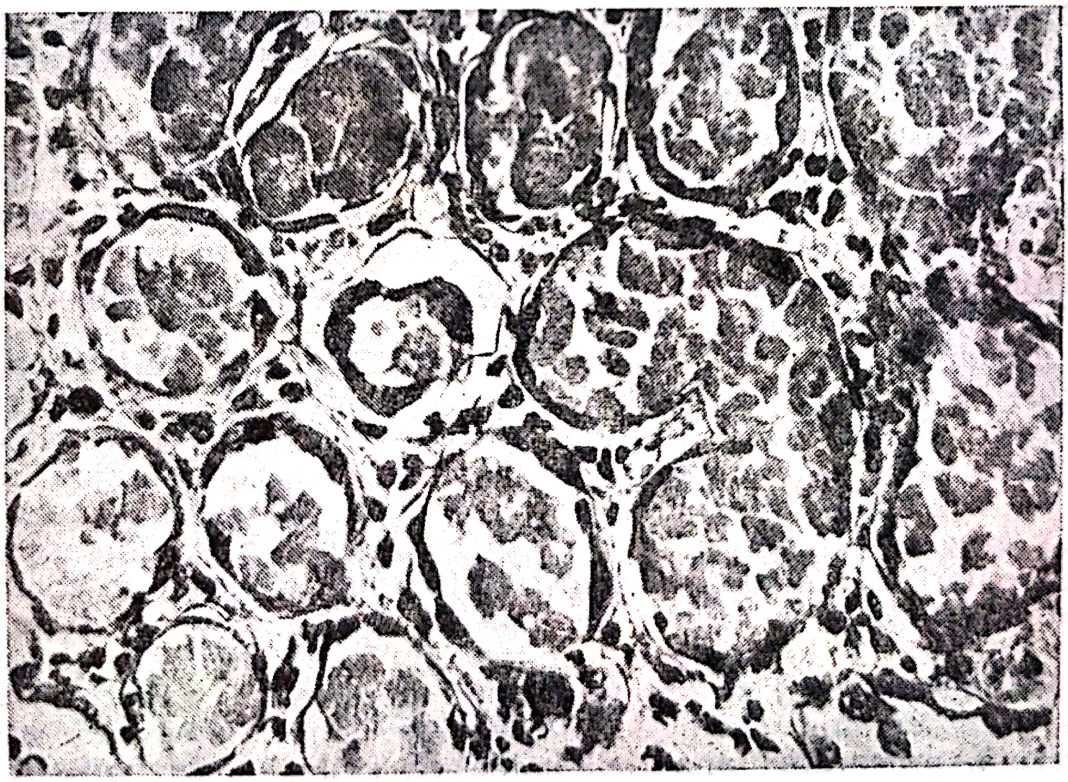


Fig. 125. — Degenerări şi necroze ale epiteliului tubular cu focare de regenerare (col. HE×200).

Antibioticele. Introducerea în terapia antimicrobiană a unui număr tot mai mare de antibiotice a crescut riscul leziunilor renale; administrate peste o anumită doză şi în anumite condiţii, nefrotoxicitatea lor creşte. Kanamicina, Neomicina, Streptomicina sînt în general agresive pentru sistemul tubular, determinînd leziuni degenerative granulo-vacuolare şi necroze, cantonate mai ales la nivelul tubilor proximali şi distali. Membrana bazală tubulară rămîne intactă. Materialul necrotic şi celulele epiteliale degenerate, descuamate, produc diferite grade de obstrucţie. Apar frecvente imagini de regenerare epitelială şi aspecte de hemosideroză. Glomerulii, interstiţiul nu prezintă modificări semnificative.

Penicilina şi derivaţii săi semisintetici, Ampicilina nu au acţiune nefrotoxică, dar pot determina reacţii de hipersensibilitate, însoţite de leziuni tubulare şi reacţii inflamatorii interstiţiale. Natura alergică a leziunilor este atestată prin apariţia lor precoce după începutul tratamentului şi prin testele specifice de hipersensibilizare.

Analgezicele. Consumul mare de analgezice şi în special al preparatelor asociate cu *fenacetină* determină leziuni renale de tipul unei nefrite interstiţiale cronice şi al necrozei papilare. Nefrita interstiţială prin fenacetină apare frecvent asociată şi cu leziuni degenerative şi necrotice ale epiteliului tubular (vezi „Nefropatiile interstiţiale" — *nefritele*).

Salicilaţii, folosiţi în doze mari ca analgezici şi antipiretici, pot avea o acţiune nefrotoxică, excreţia lor fiind în mare parte pe cale renală, la nivelul tubilor (transport activ). Pe de altă parte, ei suferă o reabsorbţie tubulară prin difuziune pasivă a acidului salicilic liber neionizat. Leziunile renale sînt de tipul unei tubulonecroze mai pronunţate în tubul distal, asociată cu focare de regenerare epitelială şi dilatări ale tubilor. Biopsia renală a relevat, pe lîngă modificările tubulare, şi microtromboze glomerulare.

Mercurul. Intoxicaţia cu mercur se produce în urma folosirii prelungite a pomezilor mercuriale, diureticelor mercuriale, spălăturilor vezicii urinare cu oxicianură şi biclorură de mercur. Îmbracă în general aspectul unei intoxicaţii acute. În expunerile prelungite, poate să determine sindromul nefrotic şi alterări renale cronice. Sărurile mercuriale filtrează pe la nivelul glomerulului şi sînt reabsorbite la nivelul porţiunii terminale a tubului proximal. Leziunile tubulare sînt de două tipuri: difuze şi de *tubulorrhexis.* Leziunile difuze sînt predominante în partea terminală a segmentului proximal şi se caracterizează prin: degenerări granulo-vacuolare, necroze; aspecte de regenerare şi calcifieri în afara zonelor de necroză. Lumenul tubilor este micşorat prin tumefierea epiteliului şi a celulelor necrozate, care rămîn ataşate de membrana bazală deseori intactă. În microscopia electronică s-au pus în evidenţă, la nivelul bordurii „în perie" a epiteliului tubular şi intranuclear, granule dense de 20—200 Å (considerate ca particule de mercur). Activitatea enzimatică a segmentelor tubulare afectate este scăzută sau dispărută (fosfataza alcalină, succindehidrogenaza, citocromoxidaza). Aspectele de regenerare sînt intricate cu alterările degenerative şi necrotice ale epiteliului tubular. În cazurile severe de intoxicaţie se

dezvoltă și modificări de *tubulorrhexis* (ca urmare a ischemiei), caracterizate prin rupturi ale membranei bazale tubulare, cu distribuție neregulată, în focare. Glomerulii apar ischemici sau pot fi sediul unor reacții proliferative și trombotice. În interstițiu se dezvoltă un edem cu discret infiltrat limfocitar peritubular (reacții tubulo-interstițiale).

Bismutul. Complexele bismutice coloidale exercită o acțiune nefrotoxică, în special în condițiile administrării prelungite a acestei substanțe (utilizată mult în tratamentul sifilisului). Atingerea renală se manifestă prin alterarea îndeosebi a funcțiilor tubulare, iar în cazurile grave, cu nefropatii preexistente, se însoțește de insuficiență renală acută. Examenul histologic indică leziuni degenerative și necrotice predominant la nivelul tubilor proximali și reacții tubulo-interstițiale similare cu cele provocate de mercur. S-a descris prezența unor incluzii, galben-brune cu diametrul de 6—8 μ, delimitate de o margine densă localizate în nucleul și citoplasma celulelor tubulare (mai frecvente la bolnavii de sifilis tratați cu preparate de bismut).

Aurul utilizat sub formă de săruri de aur în tratamentul artritei reumatoide determină o serie de tulburări funcționale renale, sindrom nefrotic și leziuni degenerative tubulare, cu incluzii metalice în celulele epiteliului tubular.

Fierul, folosit sub formă de pilule de fier mai ales în pediatrie, poate să producă, după o administrare prelungită și supradozaj, leziuni de tubulonecroză.

Intoxicația cu plumb. Plumbul și sărurile de plumb produc intoxicații acute sau cronice prin ingerarea sau absorbția acestor substanțe în scop abortiv sau în cursul expunerilor profesionale. În expunerile cronice, nefropatia toxică cu sindrom predominant tubular apare ca o complicație majoră.

Modificările renale sînt relativ nespecifice și pot include un spectru larg de leziuni: nefroscleroză cu alterări vasculare, degenerări tubulare, fibroze interstițiale, nefrocalcinoză cu prezența de calculi endotubulari, formați din săruri de plumb și calciu. S-au descris incluzii intranucleare, asemănătoare cu cele din intoxicația cu bismut. Acestea apar în microscopia optică ca mase hialine, eozinofile, de volum inegal, mai frecvente în nucleii epiteliului tubilor proximali.

Intoxicația cu uraniu. Efectele nefrotoxice ale uraniului au fost semnalate la om și reproduse experimental la șobolani. În intoxicația experimentală se descriu leziuni de distrofie vacuolară și hialină, cu necroze la nivelul epiteliului tubular. În unii glomeruli sînt prezente leziuni de hipercelularitate centrolobulară după aproximativ 3 zile de la administrare. La om, autoradiografia arată o concentrare a uraniului în zona tubilor contorți proximali.

Intoxicația cu crom. La om, intoxicația acută cu crom determină leziuni tubulare primare. În intoxicația cronică cromul se acumulează în rinichi, acesta constituind și principala cale de eliminare. La animale, leziunile apar cantonate atît la nivelul tubilor, cît și al glomerulilor.

Intoxicația cu cupru produce leziuni renale însoțite de uremie și insuficiență renală acută. Pe materialul de puncție-biopsie sau de ne-

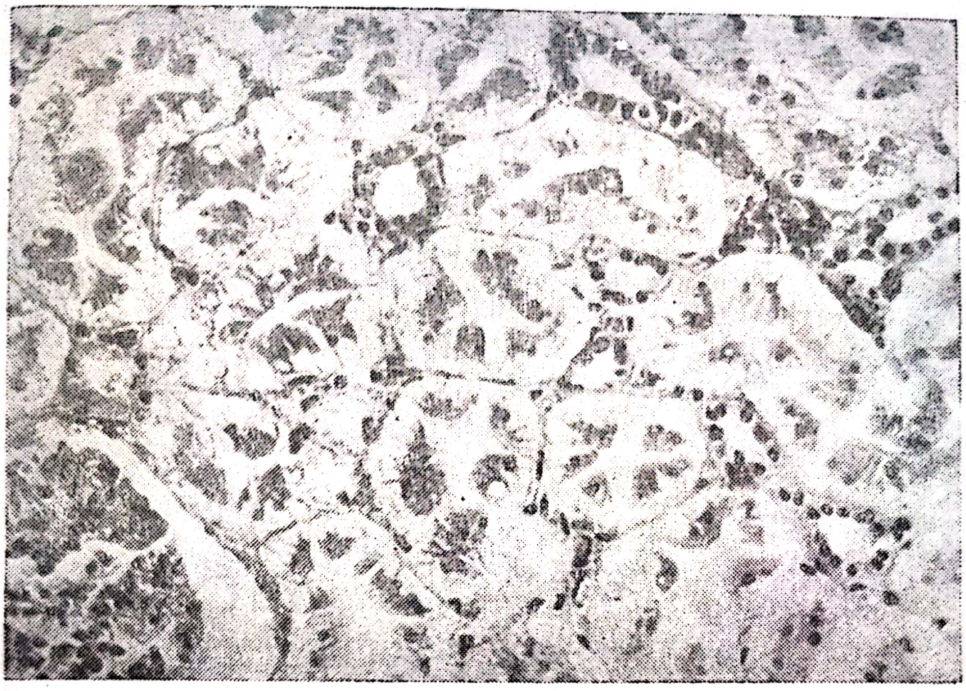


Fig. 126. — Intoxicație cu tetraclorură de carbon: vacuolizări lipidice în porțiunea bazală a epiteliului tubular (col. HE×200).

cropsie tubii prezintă leziuni degenerative și necroze, localizate îndeosebi în ansa ascendentă Henlé și în tubul distal. Glomerulii rămîn relativ intacți.

Intoxicația cu tetraclorură de carbon. Tetraclorura de carbon, utilizată astăzi mult în curățătorii, la prepararea lacurilor, a loțiunilor capilare și altele, a devenit în ultimii ani o cauză frecventă a insuficienței renale acute de origine toxică. Tetraclorura de carbon produce alterări severe ale rinichiului, avînd o acțiune directă nefrotoxică. Leziunile se dezvoltă, inițial în tubul proximal și ansa Henlé. Tubii proximali apar dilatați, cu tumefierea și necroza epiteliului și prezența unui material sudanofil în porțiunea bazală a celulelor (fig. 126). Necroza tubulară este mai pronunțată în stratul cortical extern. Membrana bazală tubulară rămîne de obicei intactă. Ocazional se pot întîlni cilindri sudanofili endotubulari. Glomerulii sînt de aspect normal. În cazurile cu o supraviețuire îndelungată biopsia renală repetată a arătat o marcată tendință la regenerare a epiteliului tubular.

Intoxicația cu glicoli produce leziuni renale, a căror intensitate diferă în funcție de feluriți derivați (etilen-glicol, dioxan, propilen-glicol).

Histologic, la nivelul parenchimului renal se produc marcate leziuni degenerative ale epiteliului tubular, cu păstrarea membranei bazale și tendință la regenerarea multifocală a epiteliului lezat. În tubi se găsesc frecvente cristale birefringente de oxalat de calciu. Patogeneza leziunilor renale în intoxicația cu glicoli este legată de produșii săi metabolici — acidul oxalic. Experimental, la animale, s-au obținut leziuni renale și depozite de oxalat de calciu similare cu cele descrise în intoxicația cu glicoli la om.

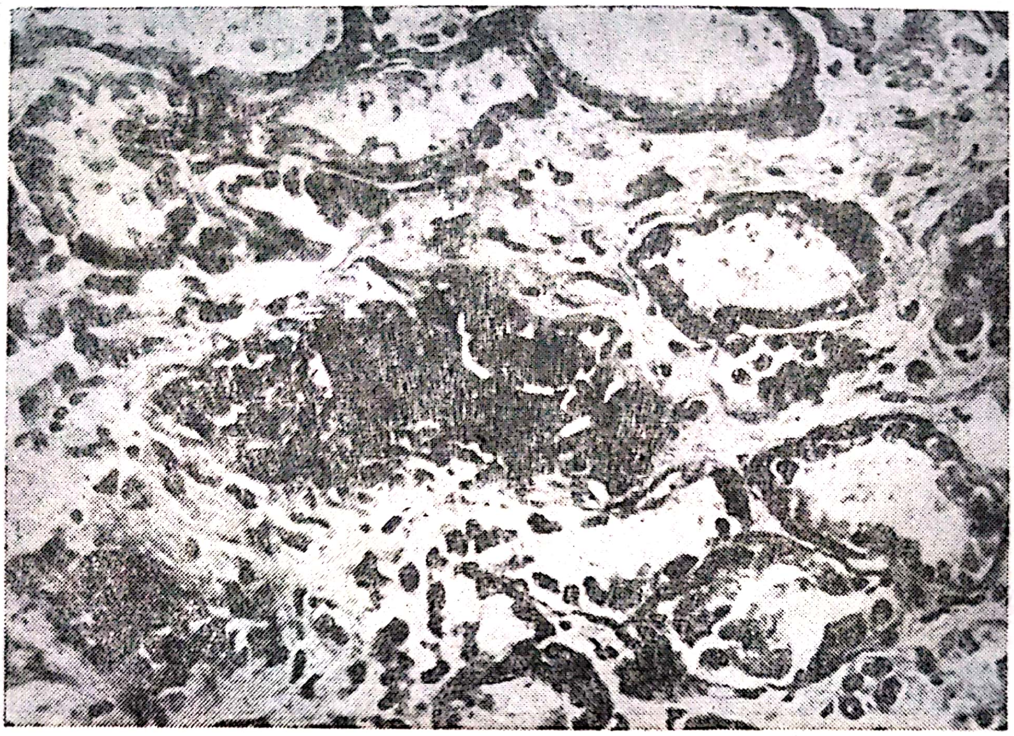


Fig. 127. — Calcifieri în membrana bazală tubulară şi concreţiuni de calciu în interstiţiu (col. HE×200) (Heptinstall).

Nefropatiile tubulare prin tulburări metabolice

Tulburările în metabolismul calciului, magneziului, acidului uric, potasiului pot să determine leziuni renale atît prin acţiunea toxică asupra epiteliului tubilor, cît şi prin efectele distructive ale produselor precipitate sub formă de calciu la nivelul sistemului tubular.

Nefrocalcinoza se caracterizează prin formarea de calculi în tubii renali în urma precipitării sărurilor de calciu, cel mai frecvent sub formă de fosfaţi sau oxalaţi de calciu. Precipitate de calciu apar de asemenea în celulele epiteliale şi la nivelul interstiţiului sau în alte zone ale parenchimului renal (fig. 127). Nefrocalcinoza este determinată, în marea majoritate a cazurilor, prin tulburări în eliminarea calciului şi prin acidifierea urinii. Dacă concentraţia calciului la nivelul epiteliului tubilor depăşeşte o anumită limită, depozitele de calciu sînt drenate către spaţiile interstiţiale şi către lumenul tubular, cu formarea de cilindri de calciu, de regulă în tubii distali. În cazul unei nefrocalcinoze infectate, apar leziuni asociate de pielonefrită.

Nefrocalcinozele primitive (prin infiltrarea celulelor intacte şi degenerate secundar) intră în cadrul sindroamelor tubulare. Nefrocalcinoza primitivă are la origine diferite stări patologice: hiperparatiroidismul primar, sindromul Burnett, hipervitaminosa D, maladia Boesnier-Boeck, sindromul Lightwood-Butler-Albright şi altele.

Nefrocalcinozele secundare reprezintă calcifieri secundare ale unor structuri degenerate sau necrozate (calcifieri distrofice) şi se produc

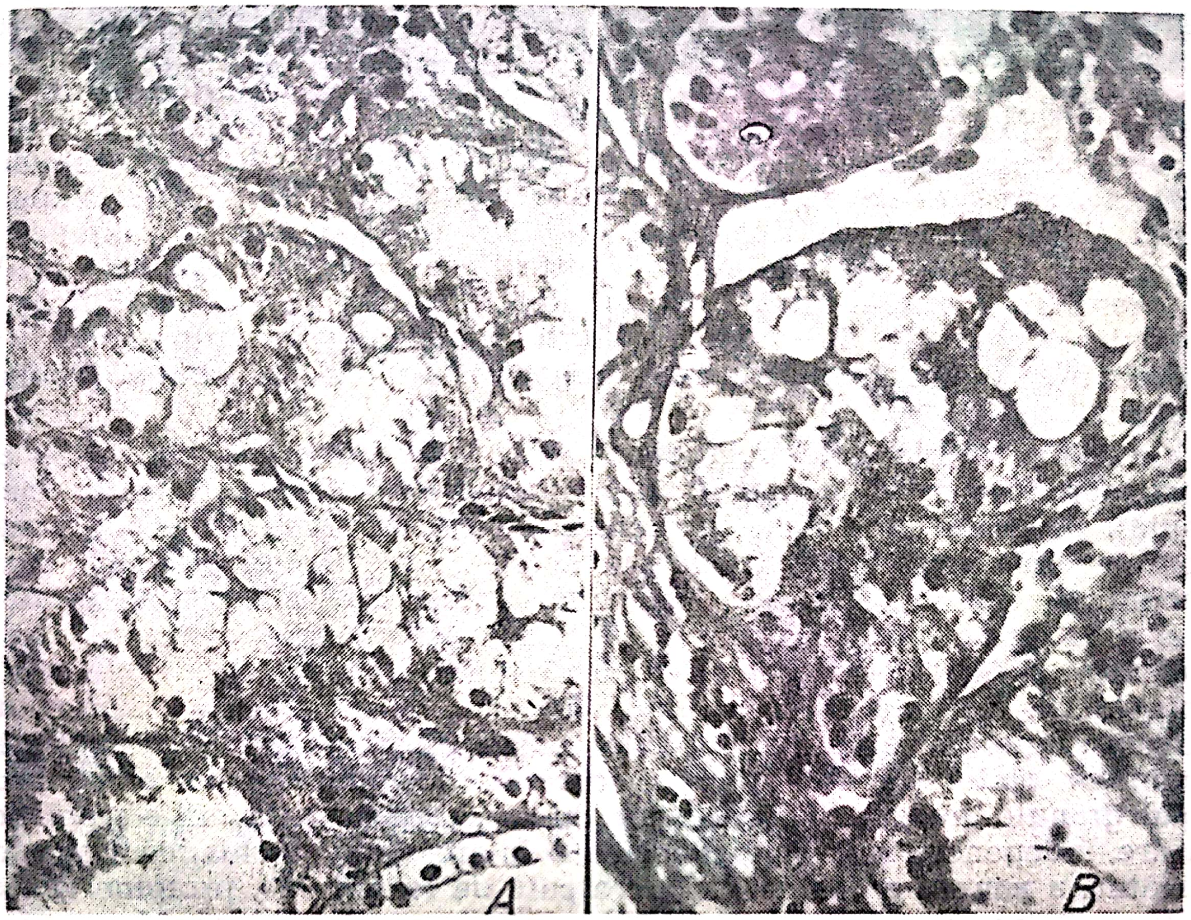


Fig. 128. A — nefropatie kaliopenică: vacuolizarea hidropică a epiteliului tubilor proximali cu vacuole mari optic goale, ocupînd o mare parte din citoplasma celulelor (col. HE×400); *B* — nefropatie kaliopenică: distrofie vacuolară, cu vacuole mari în porțiunea bazală a celulelor epiteliale ale tubilor proximali (col. HE×600).

într-o serie de afecțiuni renale (nefropatii tubulare toxice, nefropatii tubulare ischemice, necroza corticală bilaterală și altele).

Nefropatia tubulară prin pierdere de potasiu (hipokaliemia). Hipokaliemia prelungită sau recurentă se poate însoți de numeroase efecte sistemice, incluzînd alterări structurale la nivelul miocardului, mușchilor striați, intestinului, rinichiului. Pierderea potasiului poate avea o origine renală sau extrarenală. Hipokaliemia de origine extrarenală este cea mai frecventă. Cauzele sînt numeroase, printre ele menționîndu-se aldosteronismul primar, afecțiuni gastrointestinale (colite ulcerative, enterite regionale, sindromul de malabsorbție), sindromul Cushing, sindromul Fanconi, boli renale (glomerulonefrită cronică, pielonefrită cronică, acidoză tubulară) și altele.

Prima mențiune asupra modificărilor renale a fost făcută de Perkins, la un bolnav decedat cu diagnosticul de diaree cronică. La om, leziunea renală cea mai sugestivă o constituie vacuolizarea hidropică a epiteliului segmentelor tubulare distale și proximale. Vacuolele sînt mari, optic goale, fiind mai numeroase în tubii contorți proximali și ocupînd o mare parte din porțiunea bazală a citoplasmei (fig. 128 *A, B*). Colo-

rațiile pentru glicogen și lipide sînt negative. Vacuolizarea poate să fie asociată cu alte leziuni mai puțin semnificative ale epiteliului, ca intumescența clară și intumescența tulbure. Modificările ultrastructurale semnalate prima dată de Biava și colab., apar ca vacuolizări ale compartimentelor spațiului bazal, care dau impresia unor spații extracelulare dilatate, separate de membrana celulară adiacentă, sau a unor expansiuni ale volumului de lichid extracelular. În hipokaliemia prelungită, cronică, o leziune constant întîlnită este fibroza interstițială. Structurile glomerulare și vasele intrarenale nu sînt interesate. Lipsesc modificările medulare semnalate la animale. Biopsia renală nu constituie decît un element adjuvant în precizarea diagnosticului de nefropatie hipokaliemică.

Leziuni renale patognomonice pentru nefropatia hipokaliemică au fost reproduse experimental la animale (șoarece, șobolan, hamster, maimuță), în urma unor diete alimentare deficitare în potasiu. În următoarele zile, în epiteliul tubilor colectori și al papilelor renale, apar modificări caracterizate prin acumulare intracitoplasmatică de picături sau granule de diferite forme, PAS-pozitive. Picăturile cresc în volum, densitate și se extind înspre porțiunea externă a medularei. Unele celule interstițiale apar tumefiate. Cu timpul, se produc dilatarea sistemului tubular, hiperplazia celulelor tubilor colectori și, inconstant, tumefierea celulelor epiteliale ale tubilor proximali. În microscopia electronică apar granule intracitoplasmatice cu diferite grade de osmofilie și vacuolizare, independente de mitocondriile celulare. Analiza chimică a acestor picături a marcat o concentrație crescută de fosfolipide, proteine și fosfataze. Natura picăturilor intracelulare rămîne însă neclară. Morrison și Panner sugerează originea lizosomială a acestora.

Reversibilitatea leziunilor renale a fost demonstrată, prin biopsii iterate, ca fiind spontană sau după corectarea deficienței de potasiu atît la om, cît și la animale. Timpul de rezoluție a leziunilor este direct legat de durata hipokaliemiei și de severitatea modificărilor structurale. În hipokaliemia de scurtă durată, aspectul de vacuolizare poate să dispară în cîteva zile, iar în hipokaliemia cronică reversibilitatea se face lent, aproximativ după cîteva luni. În modelul experimental, micile vacuole și picături din citoplasma celulelor epiteliale ale ansei Henlé dispar mai repede decît cele din epiteliul tubilor colectori, iar modificările hiperplazice medulare regresează după aproximativ 7—10 zile.

Hipokaliemia poate să agraveze evoluția unor nefropatii cronice preexistente și să crească susceptibilitatea parenchimului renal față de infecții.

Nefropatiile tubulare displazice

(Tubulodisplaziile)

Sub denumirea de tubulodisplazii sau de insuficiențe tubulare disociate aparent primitive sînt grupate suferințele tubulare care afectează unul sau mai multe segmente funcționale ale nefronului și la care insta-



Fig. 129. — Diabetul renal. Glicozuric: dilatarea tubilor proximali, cu un epiteliu turtit endoteliform (col. HE×200).

larea precoce, caracterul familial şi lipsa unei alte etiologii evidente permit a le considera congenitale. Leziunile anatomice din aceste nefropatii sînt frecvent asociate cu anomalii enzimatice şi cu aspecte de imaturitate a nefronilor. Din acest grup vor fi menţionate tubulodisplaziile al căror diagnostic este posibil prin biopsia renală corelată cu manifestările clinice.

Diabetul renal glicozuric (glicozuria renală). Sub numele de diabet renal glicozuric se defineşte o stare caracterizată printr-o glicozurie, în prezenţa unei glicemii normale, în care suferinţa renală este aparent primitivă. În general boala este evidenţiată încă din copilărie, avînd un caracter familial. Modificările renale au fost descrise iniţial de Monasterio prin puncţie-biopsie renală. Histologic, se recunoaşte o dilatare a tubilor contorţi, cu un epiteliu turtit, endoteliform, modificări localizate mai ales în corticală (fig. 129).

Cistinoza (sindromul Lignac-Fanconi) este o boală care apare ca urmare a unor erori metabolice înnăscute, aproape exclusiv la copil. Boala se manifestă prin simptome umorale şi urinare: glicozurie, hiperaminoacidurie, hiperfosfaturie şi importante tulburări hidroelectrolitice (acidoza, hipokaliemie, deshidratare). Diagnosticul histologic poate fi stabilit prin prezenţa cristalelor de cistină în diferite ţesuturi (biopsii hepatice, renale, puncţii medulare). Leziunile renale sînt cantonate la nivelul sistemului tubular şi se caracterizează prin atrofii, hipertrofii, cu scurtarea primei porţiuni a tubului contort pro-

ximal. Unii glomeruli sînt fibrozați, iar în interstițiu se găsesc focare de inflamație fibropară și, ocazional, macrofage pironinofile. La nivelul epiteliului tubular și interstițiu se pot pune în evidență cristale birefringente de cistină.

Acidoza tubulară renală pură (sindromul Lightwood-Butler-Albright, acidoza hipercloremică) este în majoritatea cazurilor o tară congenitală, afectînd mai mulți membri ai aceleiași familii. Patogenia sindromului este obscură. Se admite rolul unor tulburări primitive în reabsorbția bicarbonaților și acidifierea urinii, iar perturbarea amoniogenezei ar fi consecința unei secreții insuficiente de ioni de hidrogen. Se descriu două tipuri de acidoză tubulară congenitală: infantil și adult.

Tipul infantil se manifestă în primele luni după naștere. Histologic, leziunile cele mai precoce constau în depuneri de calciu în tubii colectori (între membrana bazală și epiteliu), în lumen și în țesutul conjunctiv peritubular. Tubii proximali prezintă alterări discrete ca: îngroșarea membranei bazale, aplatizarea epiteliului și, inconstant, atrofie tubulară.

Tipul adult (acidoza tubulară cronică Albright) se întîlnește la adolescenți sau adulții tineri, cu o frecvență mai mare la femei. Modificările renale sînt similare cu cele din forma infantilă.

Nefropatiile tubulare cronice

Nefropatiile tubulare cronice se caracterizează prin dezorganizări structurale ireversibile ale sistemului tubular, determinate cel mai frecvent prin efectele secundare ale unor nefropatii glomerulare și vasculo-interstițiale (glomerulonefrite, nefrite interstițiale și pielonefrite, nefroangioscleroză și altele).

Leziunile tubulare primitive acute din nefropatiile tubulare prin nefrotoxine și ischemie pot evolua către cronicizare. Alterările tubulare decelate pe materialul de puncție-biopsie renală sînt în general comune atît tubulopatiilor cronice primare, cît și celor secundare. Tubii sînt sediul unor modificări regresive și cicatriceale. Unele segmente tubulare sînt atrofiate sau complet dispărute, iar altele dilatate pseudochistic. Repararea cicatriceală a leziunilor de *tubulorrhexis* poate să determine stenoze tubulare sau îngroșări segmentare ale membranei bazale tubulare.

În segmentele tubulare dilatate sau restante se pot decela calculi cu o compoziție chimică diversă (oxalați, urați, fosfați și carbonați, cistină etc.).

Leziunile renale în insuficienţa renală acută

Insuficienţa renală acută este un sindrom clinic, umoral şi urinar, provocat de suprimarea bruscă, completă şi potenţial reversibilă a funcţiilor renale. Sindromul de insuficienţă renală acută, deşi unitar din punctele de vedere clinic şi fiziopatologic, este determinat de o pluritate de factori şi condiţii de origine prerenală, postrenală şi renală. Sindromul a fost descris sub diferite denumiri, după unele aspecte lezionale sau eventualităţi etiologice şi patogenice: nefroza nefronului distal, nefroza hemoglobinurică, necroza tubulară acută, glomerulotubulonefroza cu cilindri pigmentari, nefrita tubulo-interstiţială, anuria acută, anuria ischemică, „rinichiul de şoc" şi altele. Nici una dintre aceste denumiri nu reflectă în totalitate caracterele şi natura leziunilor renale din insuficienţa renală acută. Unele leziuni renale sînt comune insuficienţei renale de diferite etiologii, altele prezintă anumite aspecte particulare legate de cauza, intensitatea şi de gradul agresiunii. Astfel, în unele cazuri de insuficienţă renală acută după ingestia de substanţe nefrotoxice predomină aspectul de necroză tubulară acută. În alte cazuri de insuficienţă renală acută prin tulburări circulatorii de tip ischemic (cum sînt stările de şoc), modificările histologice la nivelul rinichiului sînt în parte diferite, iar incidenţa necrozei tubulare acute este redusă sau chiar inexistentă.

Biopsiile renale efectuate în cazurile de insuficienţă renală acută au permis o inventariere a leziunilor histologice, care vor fi prezentate în ordinea importanţei lor.

Dilatarea tubilor distali este prezentă în aproape toate cazurile de insuficienţă renală acută. Apare în primele 2—3 zile şi persistă timp de 5—6 săptămîni. Tubii dilataţi prezintă un epiteliu turtit, endoteliform (fig. 130). În multe cazuri se pot observa şi dilatări moderate ale tubilor proximali.

În aproape toate cazurile se întîlnesc *cilindri granulari* de aspect brun-roşiatic, cu localizare în tubii distali şi colectori. Ocazional apar cilindri hialini, eozinofili, alături de cilindri pigmentari. Cilindrii pig-

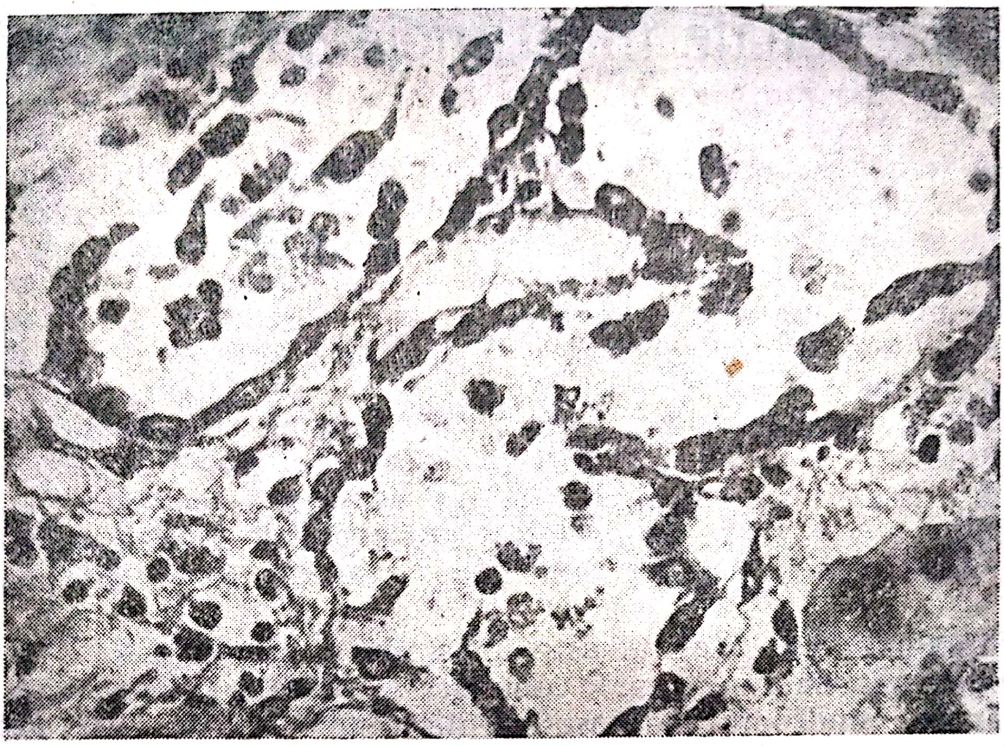


Fig. 130. — Insuficiență renală acută: dilatări ale tubilor cu epiteliul turtit endoteliform (col. HE×400).

mentari au o compoziție diversă, legată de unele condiții etiologice ale insuficienței renale. Pot conține hemoglobină (în urma unor episoade hemolitice), mioglobină provenită în urma unor distrugeri ale țesutului muscular (sindromul de strivire, miozite severe), bilirubină în cazurile de insuficiență renală asociată cu icter. Unii cilindri exercită o acțiune toxică asupra epiteliului. În raport cu mărimea și întinderea lor, pot determina obstrucții tubulare.

Leziunile degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular sînt în general discrete și greu de evaluat. Ele au un caracter dispersat de-a lungul nefronilor și sînt limitate la una sau cîteva celule epiteliale. Aspecte nete de necroză tubulară se întîlnesc în cazurile de necroză corticală sau în insuficiența renală prin agenți nefrotoxici. Leziunile de *tubulorrhexis* sînt inconstant întîlnite și greu de evaluat, datorită artefactelor de fixare și de preparare a materialului biopsic. Distrofia hidropică a epiteliului tubilor proximali este prezentă în aproape 2/3 din cazuri. Celulele epiteliale apar intumescente, cu o citoplasmă clarificată sau fin granulară și nucleii de aspect normal (fig. 131). Modificările hidropice nu sînt tipice pentru insuficiența renală acută, deoarece se întîlnesc într-un mare număr de condiții patologice și terapeutice (după administrarea de soluții hipertonice de manitol, glucoză, diuretice osmotice).

Edemul focal și infiltratul celular interstițial (limfoplasmocitar și granulocitar) sînt prezente în aproximativ 1/3 din cazuri. În unele cazuri reacțiile interstițiale sînt de intensitate crescută, de unde și denumirea de nefrită tubulo-interstițială. Inconstant, și mai ales în insu-

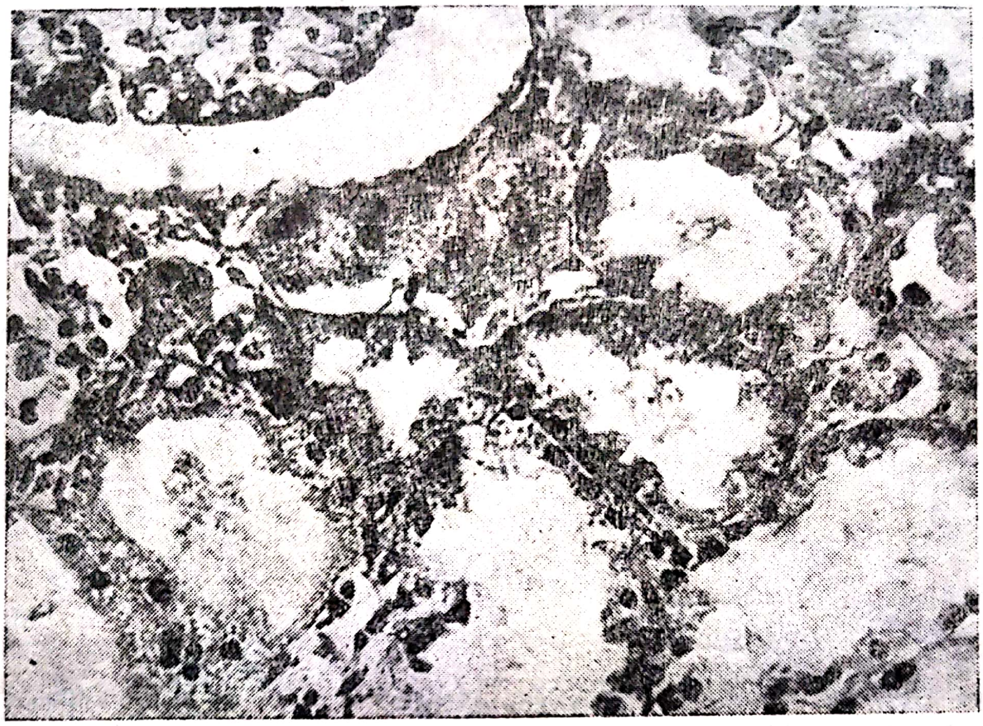


Fig. 131. — Insuficiență renală acută. Intumescență granulară a epiteliului tubular cu dilatări moderate ale tubilor (col. HE×200).

ficiența renală din nefropatiile toxice (intoxicații cu mercur, etilenglicol), se găsesc cristale birefringente de oxalat de calciu și potasiu în lumenul și în peretele tubilor distali și colectori.

Modificările glomerulare observate în microscopia optică (în afara cazurilor de insuficiență renală din cursul nefropatiilor glomerulare) sînt minime sau absente. Celulele capsulei Bowman sînt adesea hipertrofiate și hiperplaziate, sugerînd aspectul epiteliului tubilor proximali.

Modificările ultrastructurale observate la nivelul nefronilor se caracterizează prin alterări de diferite intensități ale organitelor citoplasmatice de la nivelul epiteliului tubular: tumefierea mitocondriilor, granularea substanței fundamentale dintre creste, vacuolizări cu dezintegrarea crestelor și a membranei mitocondriale, dispariția reticulului endoplasmatic. Epiteliul tubilor distali este aplatizat și conține cîteva mitocondrii și incluzii vacuolare multiloculare. Membrana bazală tubulară prezintă rupturi, cu dezorganizarea structurii fibrilare mai frecventă în tubul distal. La nivelul glomerulilor s-au descris vacuolizări ale celulelor endoteliale și podocitare și modificări ale densității membranei bazale capilare. Aceste modificări ultrastructurale glomerulare au fost descrise în insuficiența renală acută consecutivă șocului („rinichiul de șoc").

Necroza corticală bilaterală. Necroza corticală renală este o condiție mai rar întîlnită, care se distinge prin importante leziuni ale parenchimului renal și care, în formele grave, se însoțește de semnele unei insuficiențe renale acute. Apare în diferite stări patologice ca:



Fig. 132. — Necroză corticală focală, cu interesarea tubilor proximali și a glomerulilor (col. HE×100).

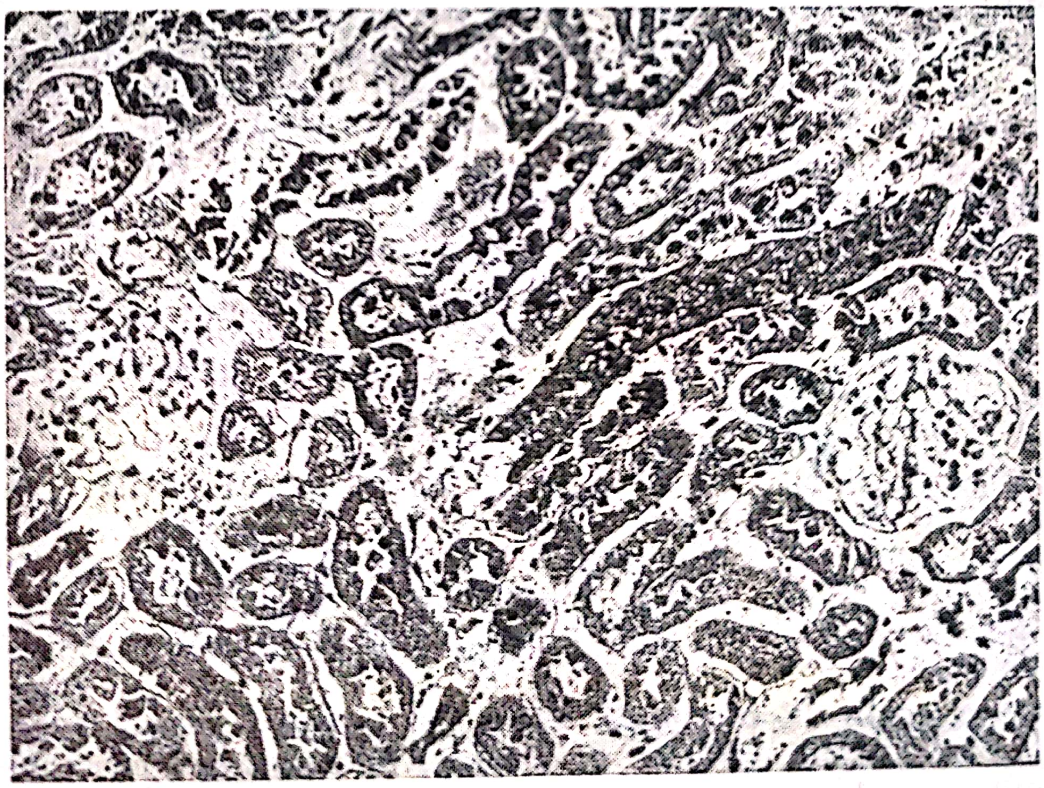


Fig. 133. — Necroză corticală masivă, cu afectarea tubilor și a glomerulilor (col. HE×100).

eclampsie, apoplexie utero-placentară, hemoragii, infecții severe, tulburări hidroelectrolitice și altele. Patogeneza bolii este necunoscută. În general se admite rolul vasoconstricției corticale sau al unei microvasculopatii alergice, însoțită de microtromboze și obstrucții vasculare.

Leziunile degenerativ-necrotice variază ca întindere de la mici focare microscopice, pînă la interesarea întregului strat cortical.

Forma focală constă în mici focare de necroză, cu diametrul variind între 0,1 și 0,5 mm și cu interesarea a cîțiva glomeruli și a segmentelor tubulare proximale (fig. 132). Forma minoră se caracterizează prin focare de 3—4 mm diametru în care toate componentele renale corespunzătoare sînt necrozate (glomeruli, arteriorele aferente, arterele interlobulare, tubii proximali).

Forma masivă prezintă numeroase zone de necroză, interesînd aproape 2/3 din grosimea corticalei (fig. 133), cu o zonă de congestie periferică și mai pronunțată la nivelul joncțiunii cortico-medulare. Focarele de necroză includ o zonă centrală de necroză de coagulare, iar la periferie, diferite stadii de necrobioză, cu persistența ocazională a unor tubi colectori neafectați. Arterele și arteriolele din focar sînt interesate în procesul de necroză, prezentînd tromboze vasculare. În forma masivă se poate întîlni necroza întregului strat cortical, cu excepția zonei imediat subcapsulare și a joncțiunii cortico-medulare. Necroza corticală în focare confluente a fost descrisă în unele cazuri și se manifestă prin leziuni întinse la nivelul glomerulilor și tubilor, fără interesarea vaselor. Glomerulii prezintă focare de necroză, tromboze capilare sau arteriolare. Unii tubi proximali apar normali, iar alții, în diferite stadii de necrobioză și necroză.

Ghid pentru diagnosticul histopatologic al nefropatiilor tubulare

Nefropatii tubulare postischemice

MO. Ruptura circumscrisă a tubilor *(tubulorrhexis):* leziuni disruptive ale membranei bazale tubulare

Între două porțiuni lezate se găsesc segmente de membrană bazală intactă

Leziunea apare mai pronunțată în tubul distal și ansa Henle

Unii nefroni sînt complet intacți; descuamări, degenerări și necroze multifocale ale epiteliului tubular

Dilatări ale tubilor distali și proximali; frecvent cilindri pigmentați și nepigmentați în lumen

Edem interstițial și infiltrat inflamator de intensități invariabile

Hipertrofia inconstantă a celulelor parietale ale capsulei glomerulare

ME. Tumefierea mitocondriilor; granularea substanței fundamentale dintre creste; vacuolizări ale citoplasmei

Nefropatii tubulare prin nefrotoxine

MO. *Sulfamidele:* cristale birefringente în tubii distali și colectori

Leziuni degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular; cilindri hematici, leucocitari endotubulari; reacții inflamatorii interstițiale

Antibioticele: leziuni degenerativ-necrotice la nivelul tubilor proximali și distali

Frecvente aspecte de regenerare epitelială

Reacții inflamatorii interstițiale

Analgezicele (fenacetină): leziuni de nefrită interstițială cronică, aso-

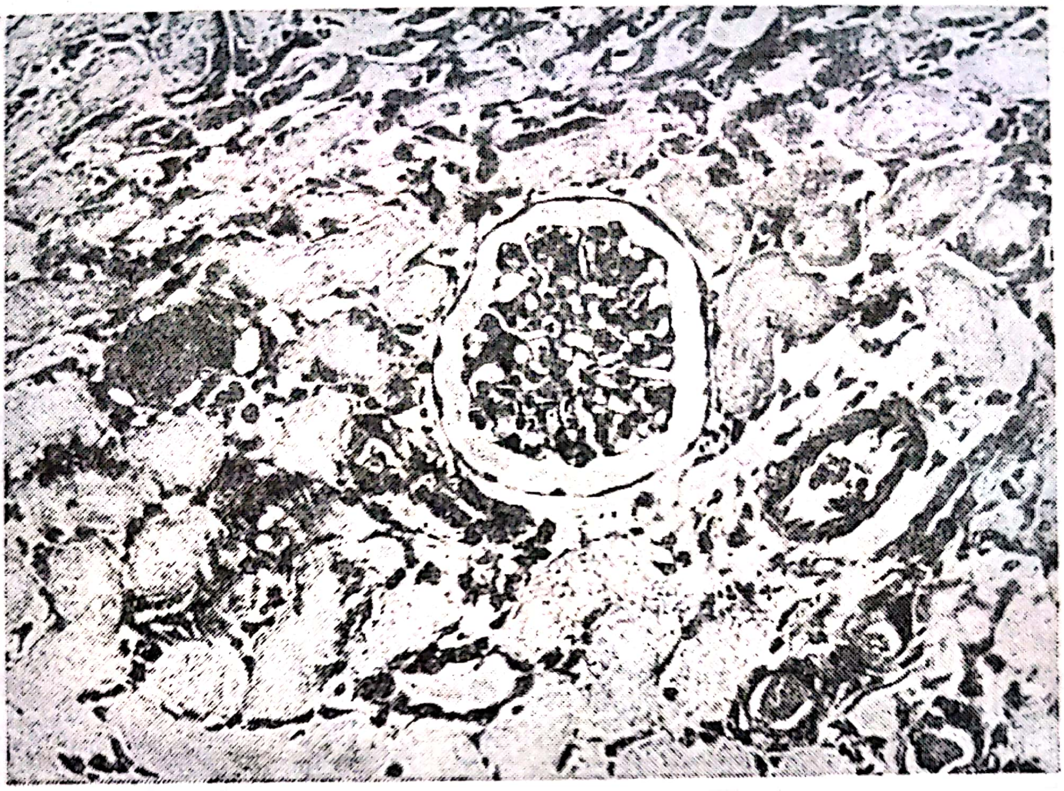


Fig. 132. — Necroză corticală focală, cu interesarea tubilor proximali şi a glomerulilor (col. HE×100).

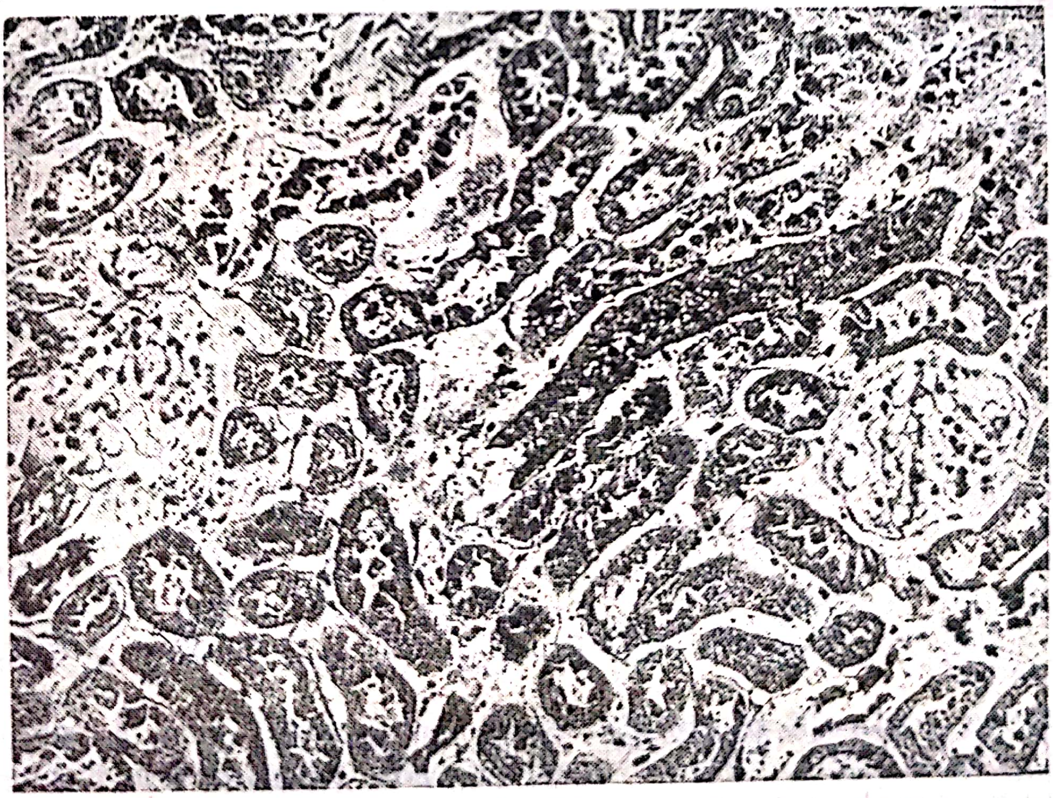


Fig. 133. — Necroză corticală masivă, cu afectarea tubilor şi a glomerulilor (col. HE×100).

eclampsie, apoplexie utero-placentară, hemoragii, infecții severe, tulburări hidroelectrolitice și altele. Patogeneza bolii este necunoscută. În general se admite rolul vasoconstricției corticale sau al unei microvasculopatii alergice, însoțită de microtromboze și obstrucții vasculare.

Leziunile degenerativ-necrotice variază ca întindere de la mici focare microscopice, pînă la interesarea întregului strat cortical.

Forma focală constă în mici focare de necroză, cu diametrul variind între 0,1 și 0,5 mm și cu interesarea a cîțiva glomeruli și a segmentelor tubulare proximale (fig. 132). Forma minoră se caracterizează prin focare de 3—4 mm diametru în care toate componentele renale corespunzătoare sînt necrozate (glomeruli, arteriorele aferente, arterele interlobulare, tubii proximali).

Forma masivă prezintă numeroase zone de necroză, interesînd aproape 2/3 din grosimea corticalei (fig. 133), cu o zonă de congestie periferică și mai pronunțată la nivelul joncțiunii cortico-medulare. Focarele de necroză includ o zonă centrală de necroză de coagulare, iar la periferie, diferite stadii de necrobioză, cu persistența ocazională a unor tubi colectori neafectați. Arterele și arteriolele din focar sînt interesate în procesul de necroză, prezentînd tromboze vasculare. În forma masivă se poate întîlni necroza întregului strat cortical, cu excepția zonei imediat subcapsulare și a joncțiunii cortico-medulare. Necroza corticală în focare confluente a fost descrisă în unele cazuri și se manifestă prin leziuni întinse la nivelul glomerulilor și tubilor, fără interesarea vaselor. Glomerulii prezintă focare de necroză, tromboze capilare sau arteriolare. Unii tubi proximali apar normali, iar alții, în diferite stadii de necrobioză și necroză.

Ghid pentru diagnosticul histopatologic al nefropatiilor tubulare

Nefropatii tubulare postischemice

MO. Ruptura circumscrisă a tubilor *(tubulorrhexis):* leziuni disruptive ale membranei bazale tubulare
Între două porțiuni lezate se găsesc segmente de membrană bazală intactă
Leziunea apare mai pronunțată în tubul distal și ansa Henle
Unii nefroni sînt complet intacți; descuamări, degenerări și necroze multifocale ale epiteliului tubular
Dilatări ale tubilor distali și proximali; frecvent cilindri pigmentați și nepigmentați în lumen
Edem interstițial și infiltrat inflamator de intensități invariabile.
Hipertrofia inconstantă a celulelor parietale ale capsulei glomerulare

ME. Tumefierea mitocondriilor; granularea substanței fundamentale dintre creste; vacuolizări ale citoplasmei

Nefropatii tubulare prin nefrotoxine

MO. *Sulfamidele:* cristale birefringente în tubii distali și colectori
Leziuni degenerativ-necrotice ale epiteliului tubular; cilindri hematici, leucocitari endotubulari; reacții inflamatorii interstițiale
Antibioticele: leziuni degenerativ-necrotice la nivelul tubilor proximali și distali
Frecvente aspecte de regenerare epitelială
Reacții inflamatorii interstițiale
Analgezicele (fenacetină): leziuni de nefrită interstițială cronică, aso-

ciate cu degenerări şi necroze ale epiteliului tubular
Necroze papilare
Mercurul: leziuni degenerativ-necrotice difuze în porţiunea terminală a segmentului proximal; aspecte de regenerare
Leziuni de *tubulorrhexis* şi reacţii inflamatorii tubulo-interstiţiale
Edem şi discret infiltrat inflamator interstiţial

ME. Granule dense de 20—200 Å la nivelul bordurii „în perie" a epiteliului tubular şi intranuclear
Bismutul: leziuni degenerativ-necrotice în tubii proximali; reacţii inflamatorii tubulointerstiţiale
Incluzii galben-brune de 6—8 μ delimitate de o margine densă, în nucleul şi citoplasma celulelor tubulare
Plumbul: degenerări tubulare şi calculi endotubulari formaţi din săruri de plumb şi calciu
Fibroze interstiţiale şi hialinizări ale arterelor mici şi arteriolelor
Uraniu: leziuni de distrofie vacuolară şi necroze la nivelul epiteliului tubilor proximali
Aspecte de hipercelularitate centrolobulară în glomeruli
Cupru: leziuni degenerativ-necrotice localizate în ansa ascendentă Henle şi în tubii distali
Tetraclorura de carbon: leziuni degenerativ-necrotice în tubii proximali şi ansa Henle; dilatarea tubilor proximali, prezenţa de material sudanofil în porţiunea bazală a epiteliului tubular; cilindri sudanofili endotubulari; regenerări ale epiteliului tubular

Glicoli: leziuni degenerativ necrotice ale epiteliului tubular şi marcată tendinţă la regenerare a epiteliului
Frecvente cristale de oxalat de calciu în tubi

Nefropatii tubulare prin hipokaliemie

MO. Vacuolizarea hidropică a epiteliului segmentelor tubulare distale şi proximale; vacuole mari optic goale ocupînd o mare parte din porţiunea bazală a citoplasmei
Leziuni asociate de intumescenţă tulbure şi clară
Fibroză interstiţială mai accentuată în hipokaliemia cronică

ME. Vacuolizări subbaziale; vacuolizări intracitoplasmatice independente de mitocondriile celulelor

Nefropatii tubulare displazice

MO. *Diabetul renal glicozuric:*
Dilatarea tubilor contorţi cu epiteliul turtit
Cistinoza
Prezenţa cristalelor de cistină, birefringente în epiteliul tubular şi intenstiţiu
Atrofii şi hipertrofii tubulare, cu scurtarea primei porţiuni a tubului contort proximal
Focare de inflamaţie fibropară în interstiţiu

Acidoza tubulară renală pură

Depuneri de calciu în tubii colectori, în lumen şi între membrana bazală şi epiteliu, în ţesutul conjunctiv peritubular
Îngroşarea membranei bazale tubulare cu aplatizarea epiteliului.

BIBLIOGRAFIE

Bencosme, S. A., Stone, R. S. — Acute Tubular and Glomerular Lesions in Rat Kidneys, after Uranium Injury, Arch. Path., 1960, 69, 470.

Biava, C. G., Dyra, I., Genst, I., Bencosme, S. A. — Kaliopenic Nephropathy a Correlated Light and Electron Microscopic Study, Lab. Invest., 1963, 12, 443.

Bricker, N. S., Klahr, S. — Obstructive Nephropathy. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), (ed. a II-a), Little Brown & Co., Boston, 1971.

Brun, C., Munck, O. — Acute Renale Failure. În: „The Kidney" (ed. Mostofi, F. K.), Williams & Wilkins, Co., Baltimore, 1966, p. 82.

Bryan, S. E. şi colab. — Intranuclear Localization of Mercury in vivo, Advanc. Sci. (N. Y.), 1974, 4 166, 832.

Burghele, Th. şi colab. — Chirurgia (Buc.), 1955, 4, 16.

Burghele, Th. şi colab. — Cercetări radiomicroangiografice în rinichiul de şoc, Urol. int., (Basel), 1961, 11, 287.

Dumitriu, C. C. şi colab. — Nefrologie, Edit. medicală, Bucureşti, 1963.

Georgescu, L., Dimitriu Mariana — Morfopatologia rinichiului, Edit. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1960.

Heptinstall, R. H. — Pathology of the Kidney, J. & A. Churchill, Londra, 1966.

Hollander, W. jr., Blythe, W. B. — Nephropathy of Potassium Depletion. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.) ed. a II-a, Little Brown & Co., Boston, 1971.

Kleeman, C. R., Maxwell, M. H. — The Nephrotoxicity of Antibiotics: A review in Biology of Pyelonephritis (ed. Quinn, E. L., Kass, E. H.), Little Brown & Co., Boston, 1960.

Kleinknecht, D., Grünfeld, J. P., Gonez, C. P., Moreau, I. F., Garcia-Torres, R. — Diagnostic Procedures and Long-Term Prognosis in Bilateral Cortical Necrosis, Kidney Int., 1973, 4, 390.

Knessenhop, A. J. — The Toxicity in Man of Hexavalent Uranium Following Intravenos Administration, Amer. J. Roentgenol, 1958, 79, 83.

Leblanc, A., Vernet, A. — La néphrotoxicité des médicaments. Schweiz, Rundsch. Med. Prax., 1973, 2, 31.

Lucke, B. — Lower Nephron Nephrosis: the Renal Lesions of crush Syndrome of Burns, Transfusions and Other Conditions Affecting the Lower Segment of the Nephrons, Milit. Surg., 1946, 99, 371.

McKay, D. G., Merrill, S. J., Weiner, A. E., Hertig, A. T., Reid, D. E. — The Pathologic Anatomy of Eclampsia, Bilateral Renal Cortical Necrosis, Pituitary Necrosis and Other Acute Fatal Complications of Pregnancy and its Possible Relationship to the generalized Schwartzman Phenomenon, Amer. J. Obstet. Gynec., 1953, 66, 507.

Milne, M. D. — Renal Tubular Dysfunction. În: „Diseases of Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), Little Brown & Co., Boston, 1963.

Milne, M. — Renal ' Tubular Dysfunction. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), (ed. a II-a), Little Brown & Co., Boston, 1971.

Morris, R. C., jr. — Renal Tubular Acidosis. Mechanisms, Classification and Implications, New Engl. J. Med., 1969, 281, 1 405.,

Morrison, A. B., Panner, B. — Lysosome in the Renal Pappilar of Rats. Formation Induced by Potassium-Deficient Diet., Science, 1963, 142, 1 066.

Muchrcke, R. C., Rosen, S. — Hypokaliemic Nephropathy in Rat and Man: a Light and Electron Microscopic Study, Lab. Invest., 1964, 13, 1 359.

Olănescu, Gh., Georgescu, L., Dimitriu Mariana — Insuficienţa renală acută, Edit. medicală, Bucureşti, 1959.

Page, E. W., Glendening, M. B. — Production of Renal Cortical Necrosis with Serotonin (5-hydroxy Tryptamine), Obstet. and Gynec., 1955, 5, 781,

Papper, S. — În: „Clinical Nephrology", Little Brown & Co., Boston, 1971.

Perkins, J. G., Petersen, A. B., Riely, J. A. — Renal and Cardiac Lesions in Potassium Deficiency due to Chronic Diarrhoea, Amer., J. Med., 1950, 8, 115.

Perkins, J. G., Petersen, A. B., Riely, J. A. — Renal and Cardiac Lesions in Potassium Deficiency due to Chronic Diarrhoea, Amer. J. Med., 1950, 115.

Proca, E. — Insuficienţa renală acută, Edit. medicală, Bucureşti, 1968.

Randall, R. E., Taggart, W. H. — Familial Renal Tubular Acidosis., Ann. intern. Med., 1961, 54, 1 108.

Richet, G., Montera, H. D., Ducrot, H., Ducroiset, B., Vassalli, P. — Necrose corticale et insuffisance rénale au cours des pancréatites aiguës, Presse med., 1966, 68, 2 277.

Relman, A. S., Schwartz, W. B., The Kidney in Potassium Depletion, Amer. J. Med., 1958, 24, 761.

Schreiner, G. H. — Toxic Nephropathy. Structural Basis of Renal Disease (ed. Lovell Becker, E. L.) New York, 1968.

Soriano, J. R., Edelman, C. M. — Renal Tubular Acidosis, Ann. Rev. Med., 1969, 29, 363.

Straub, P. W., von Felton, A., Frick, P. G. — Recurrent Intravascular with Renal Cortical Necrosis and Recovery, Ann. intern. Med., 1966, 64, 643.

Wachstein, M. — Studies on Inclusion Bodies That Are Induced by Ingestion of Lead and Bismuth, J. clin. Path. 1949, 19, 608.

Wardener, D. H. E. — The Kidney, ed a IV-a J & A. Churchill, Londra, Livingstone, Edinburgh 1973.

Nefropatiile interstiţiale

Nefropatiile interstiţiale includ o serie de afecţiuni renale, în care leziunile inflamatorii apar manifeste de la început şi predominante la nivelul interstiţiului renal. Din acest grup sînt excluse leziunile interstiţiale secundare sau de asociere din cursul unor nefropatii glomerulare sau tubulovasculare. Unele nefropatii interstiţiale etichetate ca *pielonefrite* sînt determinate de infecţii bacteriene nespecifice la nivelul interstiţiului renal, cu participarea constantă şi a structurilor pielocaliceale. Calea de infecţie poate să fie ascendentă, favorizată de obstrucţii ale căilor urinare (pielonefrita ascendentă), sau hematogenă, cu afectarea secundară a structurilor pielocaliceale (pielonefrita hematogenă). În acest sens, denumirea de pielonefrită se referă la efectele imediate sau reziduale ale unei infecţii bacteriene cu localizare primară la nivelul interstiţiului renal. Pielonefrita include mai multe tipuri şi stadii de inflamaţie interstiţială, cu un spectru larg de modificări structurale prin afectarea secundară şi a altor structuri ale parenchimului renal. Leziunile inflamatorii de pielonefrită au un caracter focal şi distructiv, fiind urmate de organizări fibrocicatriceale, mai mult sau mai puţin mutilante.

Un alt grup de nefropatii interstiţiale, care au dat loc la numeroase confuzii şi controverse, îl constituie cele cu o etiologie incertă sau necunoscută şi descrise sub denumirea de *nefrite interstiţiale*. Unele forme de nefrite interstiţiale apar asociate sau ca un rezultat al anumitor stări şi condiţii patologice (boli infecţioase, boli metabolice, boli autoimune, intoleranţă medicamentoasă şi altele). În nefritele interstiţiale leziunile inflamatorii au un caracter predominant exsudativ, cu o distribuţie focală sau difuză, iar alterările distructive ale parenchimului renal nu ating niciodată intensitatea celor din pielonefrite.

Valoarea puncţiei-biopsii renale în diagnosticul diferitelor forme de nefropatii interstiţiale este limitată, datorită caracterului în focar al leziunilor (ca în pielonefrite sau în unele nefrite interstiţiale). Posibili-

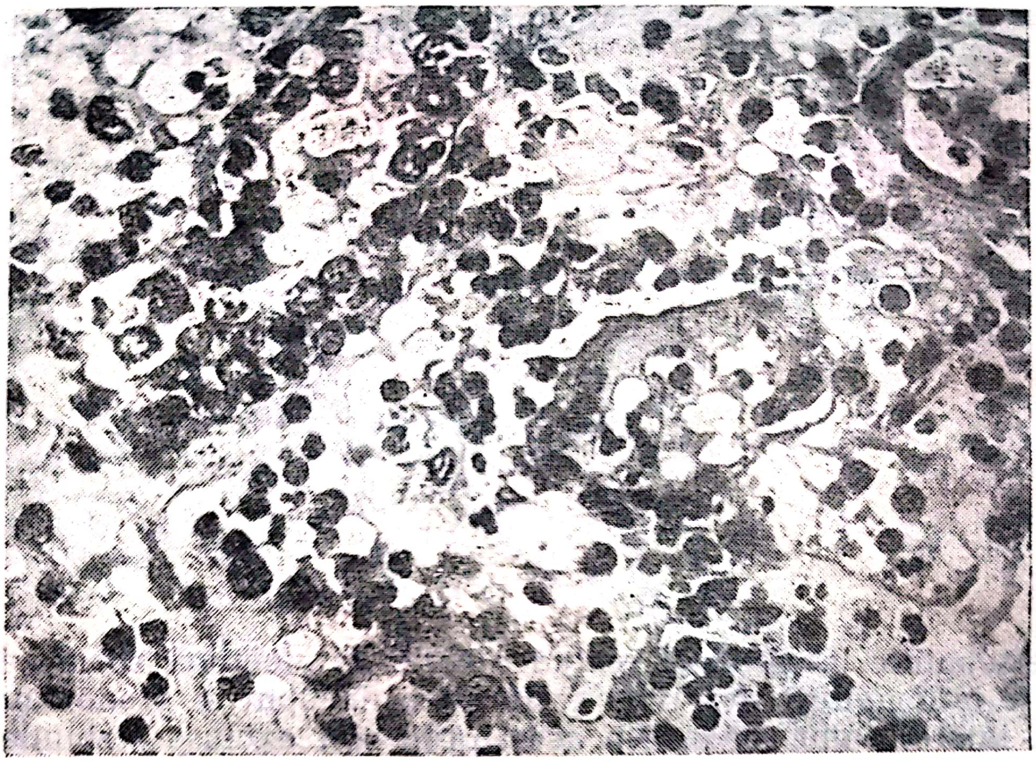


Fig. 134. — Pielonefrită acută: infiltrat inflamator acut interstițial (col. HE×200).

tatea de a obține un cilindru de parenchim renal cu leziuni care să permită diagnosticul histologic crește în stadiile mai avansate ale bolii, cînd și modificările interstițiale devin mai extinse.

Pielonefrita acută

Pielonefrita acută apare cu o frecvență de 15—20 de ori mai mare la bolnavii cu leziuni obstructive ale căilor urinare, fiind determinată de invazia bacteriană a parenchimului renal. În peste 70% din cazuri inflamația bacteriană a interstițiului este dată de *Esch. coli.* Procesul poate fi uni- sau bilateral.

Prelevarea unui fragment de țesut renal dintr-o zonă afectată permite în general stabilirea diagnosticului și, în unele cazuri incipiente, a căii de invazie microbiană (ascendentă sau hematogenă).

În pielonefrita ascendentă, propagarea infecției se face de-a lungul submucoasei, structurilor pielocaliceale și apoi la nivelul interstițiului din jurul tubilor colectori (fig. 134). Afectarea interstițiului conduce la inflamație acută, cu formarea de microabcese care drenează în sistemul tubular (fig. 135). Infecția se extinde astfel în medulară atît endotubular, cît și prin contiguitate în țesutul interstițial (bogat în țesut conjunctiv).

În pielonefrita descendentă (hematogenă) leziunile inițiale apar ca focare de supurație (microabcese) în țesutul interstițial cortical peritubular, cu extindere în medulară prin contiguitate sau prin drenare în

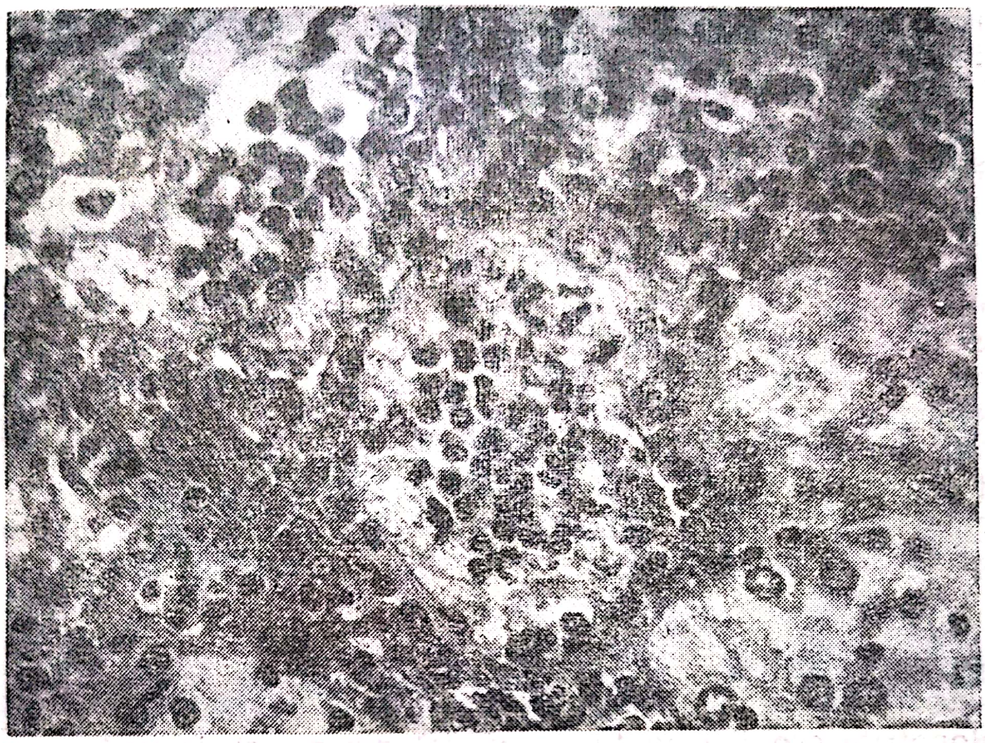


Fig. 135. — Pielonefrită acută: infiltrat inflamator leucocitar în sistemul tubular (col. HE×200).

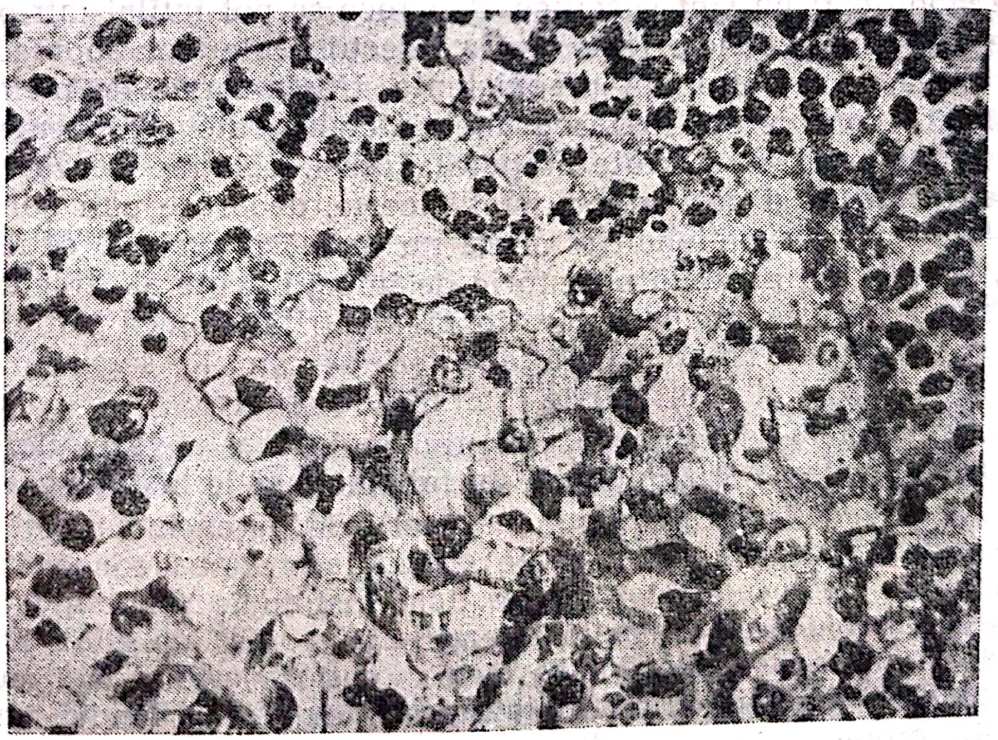


Fig. 136. — Glomerulită invazivă prin infiltrat inflamator acut peri- și intraglomerular (col. HE×400).

sistemul tubular. În stadiul clinico-biologic manifest al pielonefritei acute, interstițiul renal este sediul unui proces inflamator acut distructiv, cu prezența de microabcese în grosimea corticalei și medularei. Arterele, arteriolele și glomerulii manifestă o mare rezistență față de infecție și pot rămîne indemne de orice leziune, chiar în zonele de intensă inflamație. Rareori unii glomeruli pot fi sediul unei inflamații invazive prin interesarea capsulei și a anselor capilare periferice (glomerulită invazivă) (fig. 136). În zonele de inflamație interstițială mai puțin afectate se găsește un infiltrat difuz de polimorfonucleare, care se extinde și în lumenul tubilor. Unele segmente tubulare, în special tubii colectori, conțin polimorfonucleare și un număr variabil de limfoplasmocite și eozinofile. Epiteliul caliceal (ce se întîlnește uneori pe materialul de puncție-biopsie) prezintă semnele unei inflamații acute, cu exsudat leucocitar și hiperemie subepitelială. Un aspect caracteristic în pielonefrita acută îl constituie zonele de parenchim normal sau cvasinormal dintre focarele de inflamație interstițială.

Pielonefrita cronică

Pielonefrita cronică poate fi definită din punct de vedere anatomic ca o inflamație cronică primară, nespecifică și multifocală a interstițiului renal, determinată de o infecție microbiană, cu interesarea totodată și a structurilor pielocaliceale. Complexitatea și polimorfismul leziunilor renale prin afectare secundară și a structurilor tubulo-glomerulare și vasculare constituie un aspect caracteristic al pielonefritei cronice. Aceste modificări nu sînt specifice, deoarece se pot întîlni într-o varietate de boli renale abacteriene sau în infecții bacteriene supraadăugate din evoluția unor nefropatii preexistente. Unele forme de pielonefrită cronică sînt considerate urmarea unei infecții acute persistente, recurente, sau a unei faze acute inițiale. Totuși, relațiile cauzale dintre pielonefrita acută și cea cronică sînt incerte, deoarece unii bolnavi cu multiple puseuri de pielonefrită acută nu indică o evoluție către cronicizare, iar alții nu prezintă un istoric de infecții acute ale tractului urinar. Este posibil ca unele forme de pielonefrită cronică inițial bacteriene să evolueze sub o formă abacteriană, sterilă, sugerînd tabloul clinico-morfologic al unei nefrite interstițiale cronice.

Biopsia renală (datorită caracterului multifocal al leziunilor) poate să fie neconcludentă și să ducă la un fals diagnostic histologic negativ.

Chiar în cazul extragerii unui cilindru de parenchim renal dintr-o zonă afectată, pe care nu se poate stabili interesarea concomitentă și a structurilor pielocaliceale, diagnosticul histologic diferențial între o pielonefrită cronică și o nefrită interstițială cronică de etiologie abacteriană este aproape imposibil de făcut. Confuzia este și mai mult amplificată de inflamația interstițială supraadăugată pe fondul unor nefropatii cronice primare (glomerulare, vasculare), care sugerează o pielonefrită cronică (pseudopielonefrită). De aceea, diagnosticul de pie-

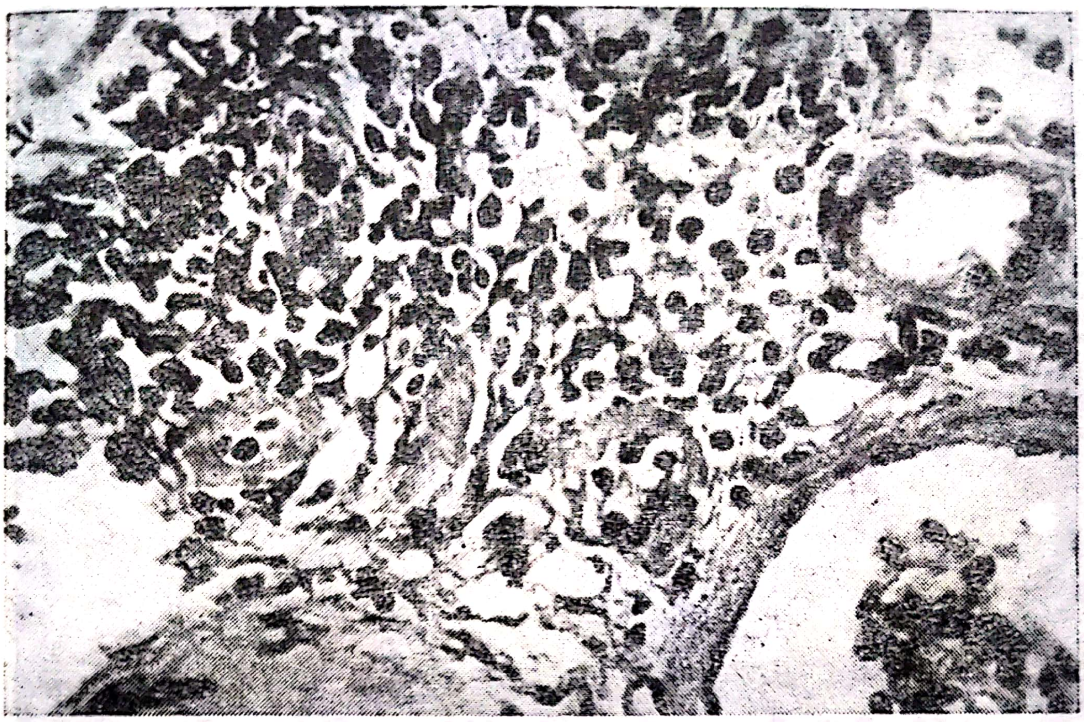


Fig. 137. — Pielonefrită cronică: inflamație cronică sclerogenă cu distribuție focală (col. HE×400).

lonefrită cronică trebuie stabilit pe baza corelării și interpretării manifestărilor clinice și morfologice.

Histologic, principalul caracter al leziunilor îl constituie distribuția în focare (focare vechi de infecție, alternînd cu zone relativ normale). Reacțiile interstițiale sînt predominante, fiind de tipul unei inflamații cronice sclerogene (fig. 137). Infiltratul celular interstițial și peritubular este alcătuit din limfoplasmocite și eozinofile, infiltrat care scade în intensitate odată cu organizarea sclero-hialină a focarelor inflamatorii (fig. 138 și 139). Nici un tip celular din infiltratul inflamator nu este specific pentru pielonefrita cronică. Prezența infiltratului granulocitar sugerează o inflamație acută reziduală sau recurentă și caracterul progresiv al bolii (pielonefrită cronică activă). Un infiltrat limfocitar pur apare ca un răspuns la numeroși stimuli, încît nu poate fi considerat ca un criteriu de inflamație interstițială primară (periglomerular în glomerulonefritele cronice, arterio- și arterioloscleroză). Infiltratul plasmocitar se poate observa în cazurile de necroză tubulară acută, poliarterită nodoasă, sifilis și altele. Țesutul interstițial internefronal este îngroșat printr-o fibroză accentuată, mai ales în zonele corespunzătoare unor abcese vechi. Medulara este sediul unei fibroze fine și destul de extinse. Diagnosticul diferențial între cicatricele fibroase din pielonefrita cronică și cele din infarctele ischemice este foarte greu de făcut.

În pielonefrita cronică se produce o varietate de modificări tubulare. Cilindrii cu globule de puroi din lumenul tubilor sînt în mod deosebit sugestivi pentru o pielonefrită cronică bacteriană activă. Aspectul

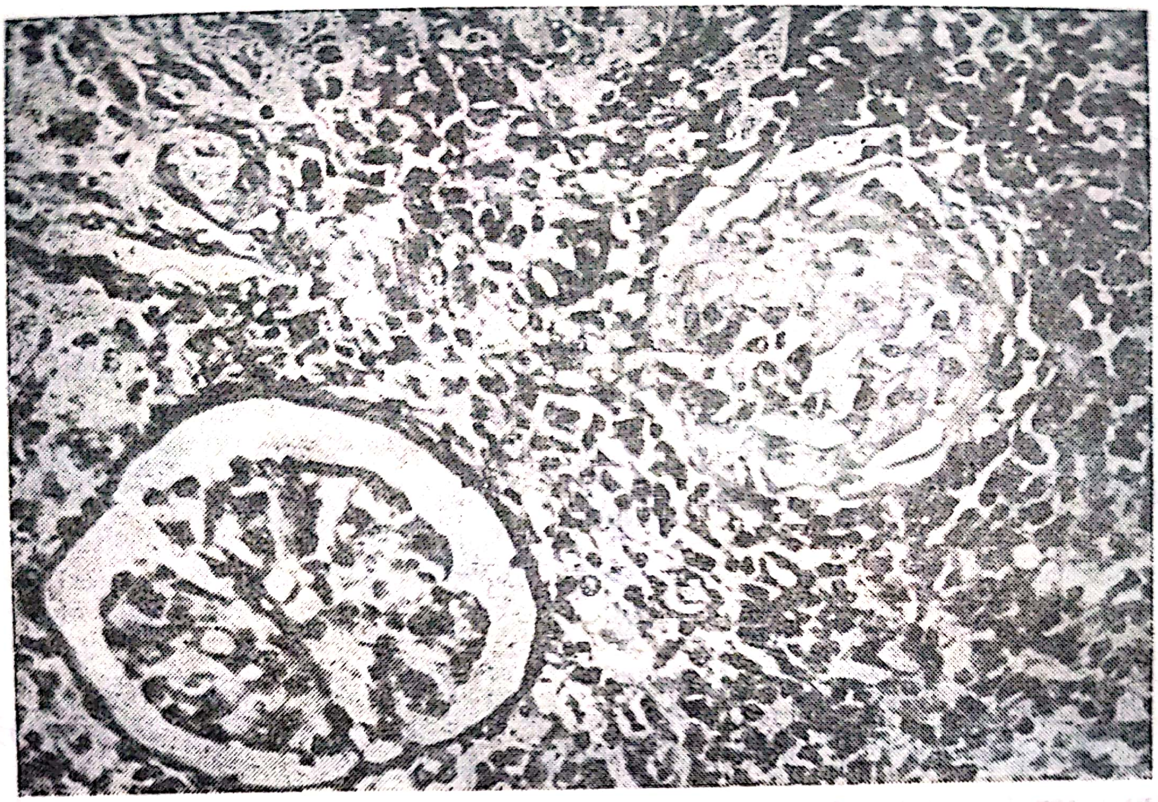


Fig. 138. — Pielonefrită cronică cu infiltrat limfoplasmocitar interstițial și hialinizarea glomerulilor din focarele inflamatorii (col. HE×200).

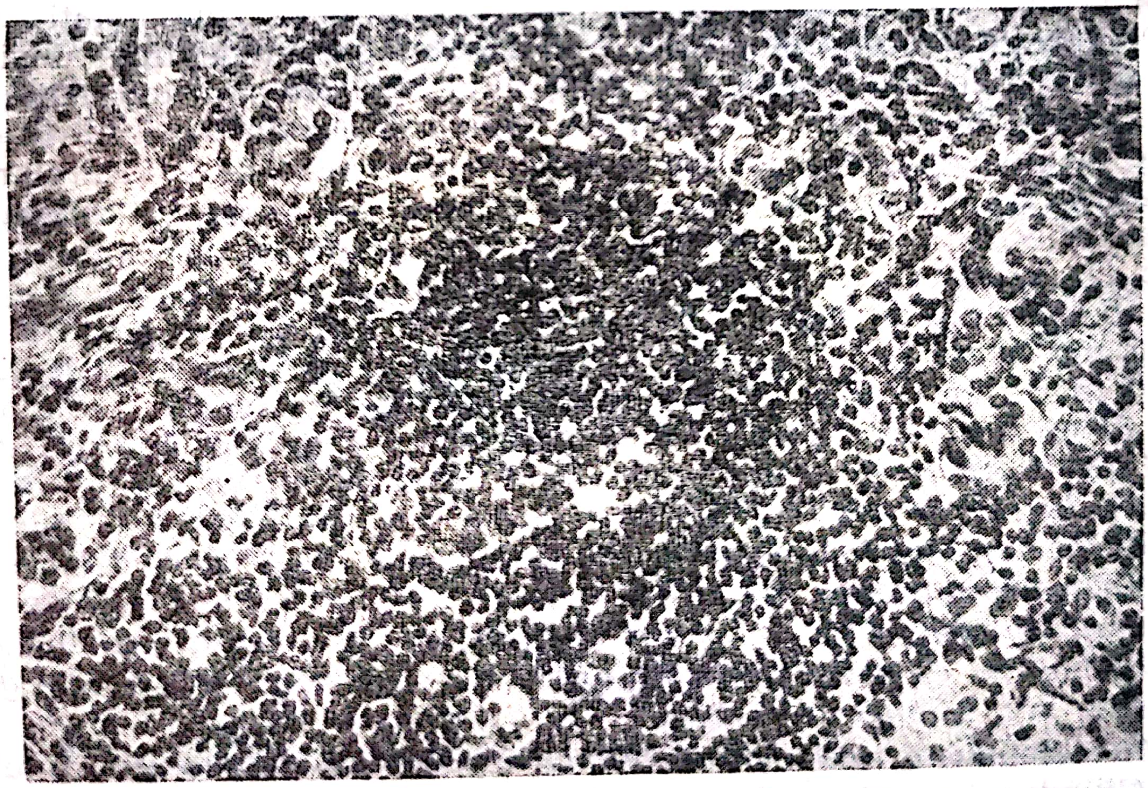


Fig. 139. — Pielonefrită cronică cu infiltrat inflamator limfocitar, nodular, interstițial (col. HE×200).

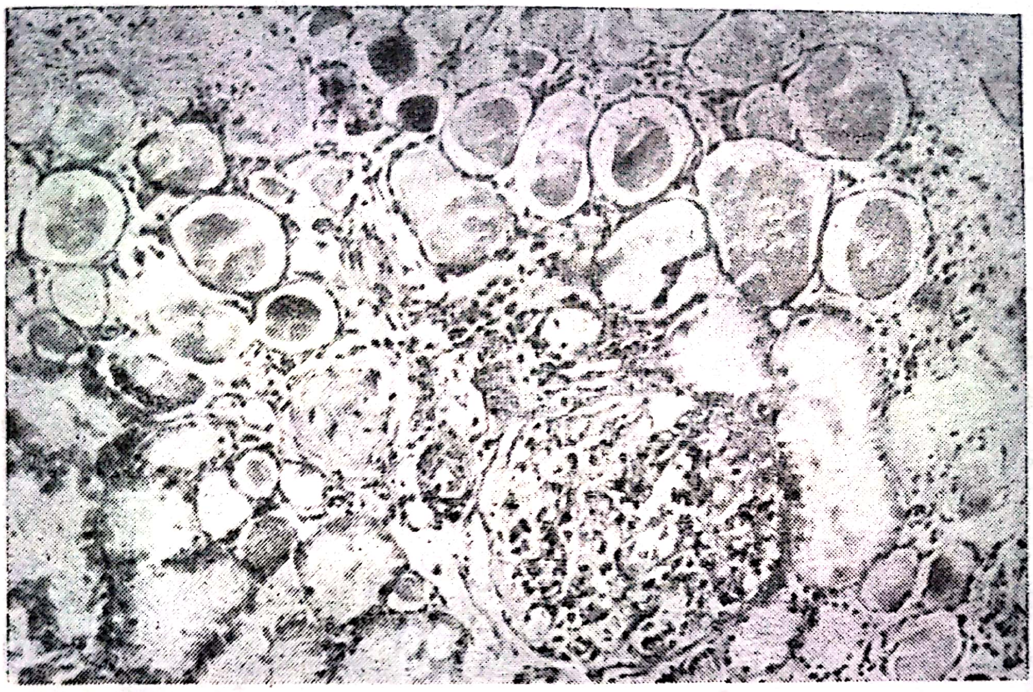


Fig. 140. — Pielonefrită cronică cu frecvenţi cilindri hialini, endotubulari, realizînd aspecte de tiroidizare (col. HE×200).

de tiroidizare determinat de dilatarea unor segmente tubulare şi de cilindrii hialini endotubulari a fost de mult timp considerat ca patognomonic pentru pielonefrita cronică (fig. 140). Alţi tubi apar atrofiaţi, cu epiteliul hipercrom, aplatizat şi cu pierderea marginii „în perie". Membrana bazală este îngroşată, PAS-pozitivă (fig. 141). Atrofia tubulară se accentuează progresiv, ajungînd pînă la colaps sau dispariţia completă, fapt care dă în aceste zone o falsă impresie de creştere a ţesutului conjunctiv interstiţial. Tubii dilataţi şi hipertrofiaţi compensatori apar predominant în sistemul tubular distal (fig. 142). Dilatarea este determinată de fibrozele cicatriceale stenozante peritubulare, realizînd aspecte de hidronefroză intrarenală. Modificările tubulare pot să favorizeze o nouă infecţie, cu întreţinerea ciclului: infecţie — cicatrizare — infecţie.

Glomerulii sînt sediul a diferite tipuri de leziuni, în raport şi cu stadiul de evoluţie a bolii. Un aspect relativ caracteristic îl constituie fibroza concentrică şi proliferarea fibroblastică periglomerulară (fig. 143). În unii glomeruli capsula şi ansele capilare periferice pot fi sediul unei fibroze intracapsulare sau al unor reacţii inflamatorii cu caracter acut sau cronic, dînd aspectul de „glomerulită invazivă" (mai frecvent întîlnit în pielonefrita bacteriană activă) (fig. 144). La nivelul ghemului capilar glomerular se pot întîlni, pe acelaşi preparat histologic, o gamă largă de modificări: leziuni proliferativ-exsudative, cu sau fără necroze de anse capilare; hialinizări segmentare şi excentrice pînă la hialinizări complete, incluzînd uneori şi capsula, dînd impresia unor semilune epiteliale fibrozate; material eozinofil în ansele capilare amintind aspectul de „*fibrin-cap*" din diabet.

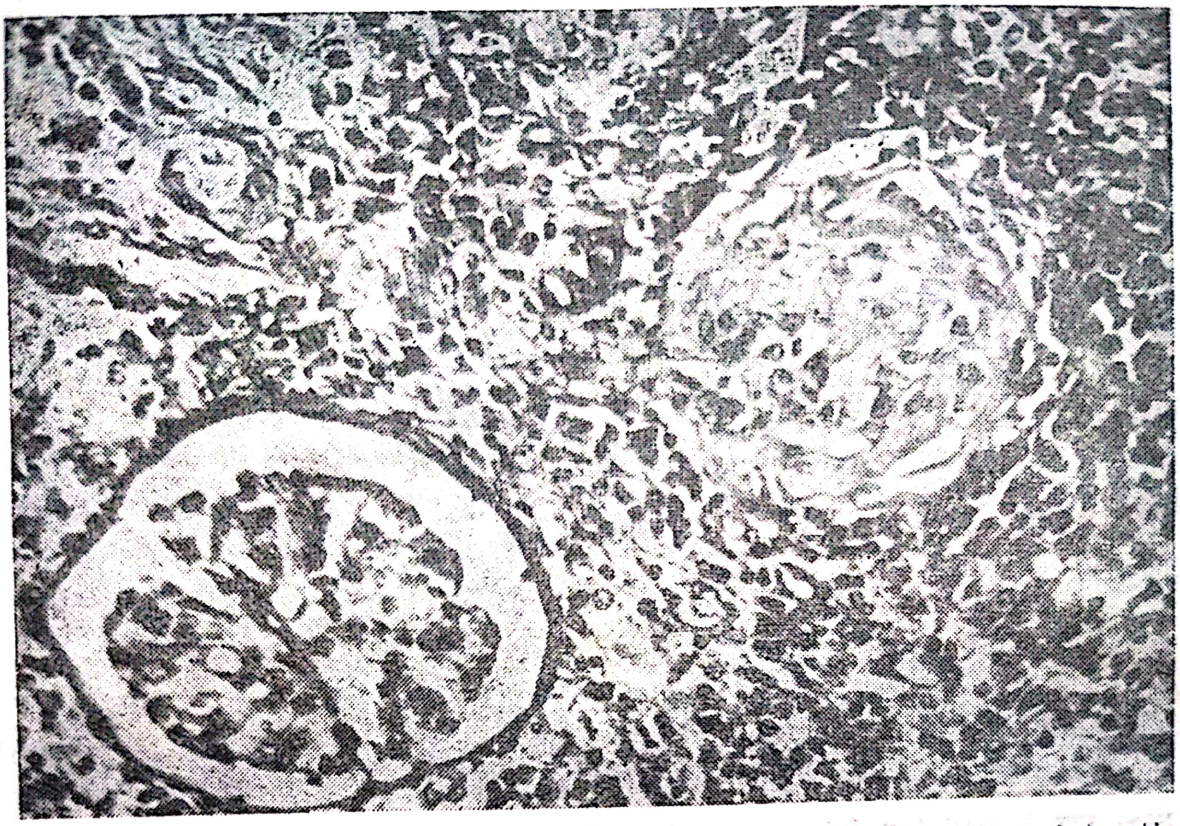


Fig. 138. — Pielonefrită cronică cu infiltrat limfoplasmocitar interstițial și hialinizarea glomerulilor din focarele inflamatorii (col. HE×200).

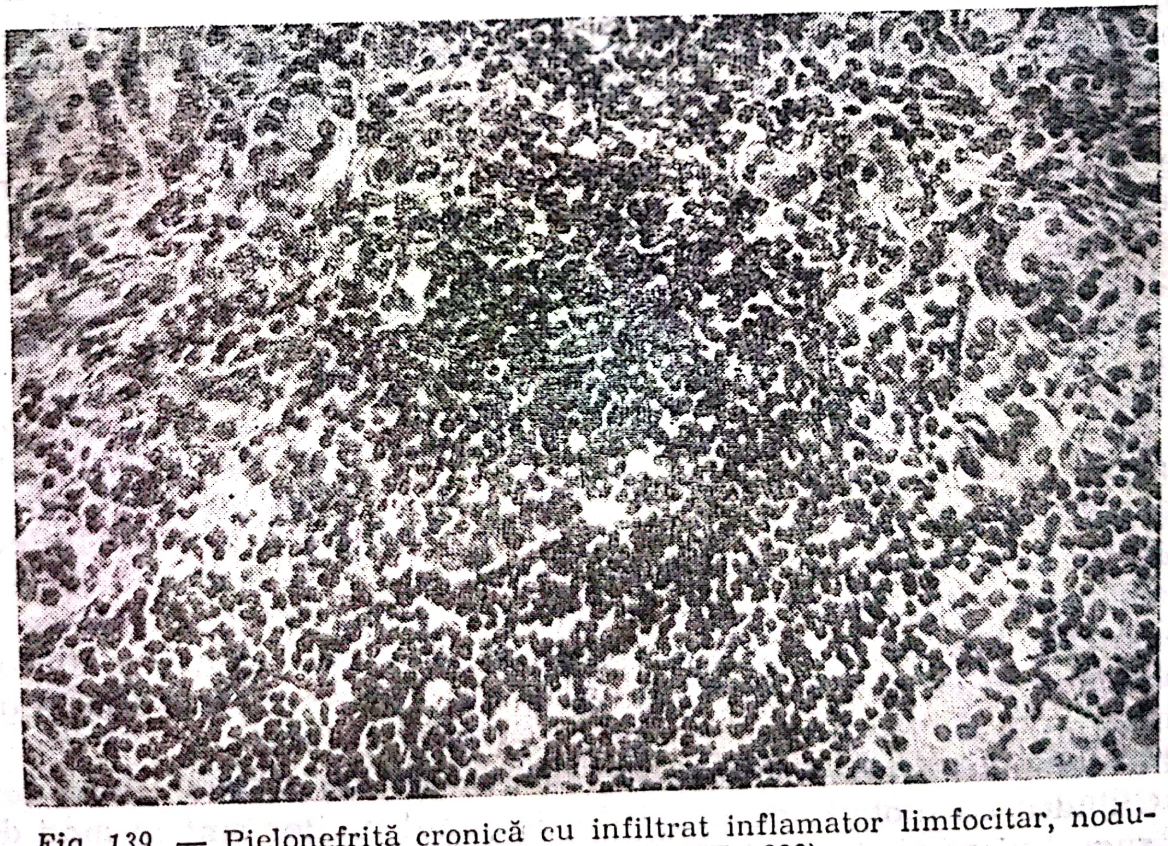


Fig. 139. — Pielonefrită cronică cu infiltrat inflamator limfocitar, nodular, interstițial (col. HE×200).

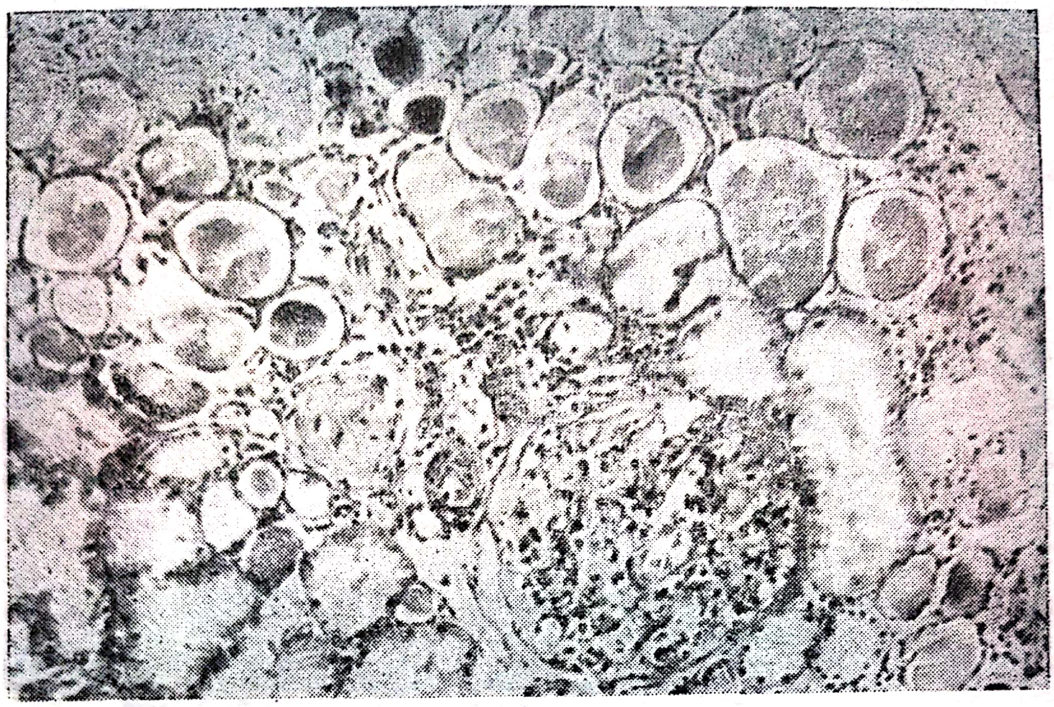


Fig. 140. — Pielonefrită cronică cu frecvenţi cilindri hialini, endotubulari, realizînd aspecte de tiroidizare (col. HE×200).

de tiroidizare determinat de dilatarea unor segmente tubulare şi de cilindrii hialini endotubulari a fost de mult timp considerat ca patognomonic pentru pielonefrita cronică (fig. 140). Alţi tubi apar atrofiaţi, cu epiteliul hipercrom, aplatizat şi cu pierderea marginii „în perie". Membrana bazală este îngroşată, PAS-pozitivă (fig. 141). Atrofia tubulară se accentuează progresiv, ajungînd pînă la colaps sau dispariţia completă, fapt care dă în aceste zone o falsă impresie de creştere a ţesutului conjunctiv interstiţial. Tubii dilataţi şi hipertrofiaţi compensatori apar predominant în sistemul tubular distal (fig. 142). Dilatarea este determinată de fibrozele cicatriceale stenozante peritubulare, realizînd aspecte de hidronefroză intrarenală. Modificările tubulare pot să favorizeze o nouă infecţie, cu întreţinerea ciclului: infecţie — cicatrizare — infecţie.

Glomerulii sînt sediul a diferite tipuri de leziuni, în raport şi cu stadiul de evoluţie a bolii. Un aspect relativ caracteristic îl constituie fibroza concentrică şi proliferarea fibroblastică periglomerulară (fig. 143). În unii glomeruli capsula şi ansele capilare periferice pot fi sediul unei fibroze intracapsulare sau al unor reacţii inflamatorii cu caracter acut sau cronic, dînd aspectul de „glomerulită invazivă" (mai frecvent întîlnit în pielonefrita bacteriană activă) (fig. 144). La nivelul ghemului capilar glomerular se pot întîlni, pe acelaşi preparat histologic, o gamă largă de modificări: leziuni proliferativ-exsudative, cu sau fără necroze de anse capilare; hialinizări segmentare şi excentrice pînă la hialinizări complete, incluzînd uneori şi capsula, dînd impresia unor semilune epiteliale fibrozate; material eozinofil în ansele capilare amintind aspectul de „*fibrin-cap*" din diabet.



Fig. 141. — Atrofii tubulare cu îngroșarea membranelor bazale (col. PAS×100).

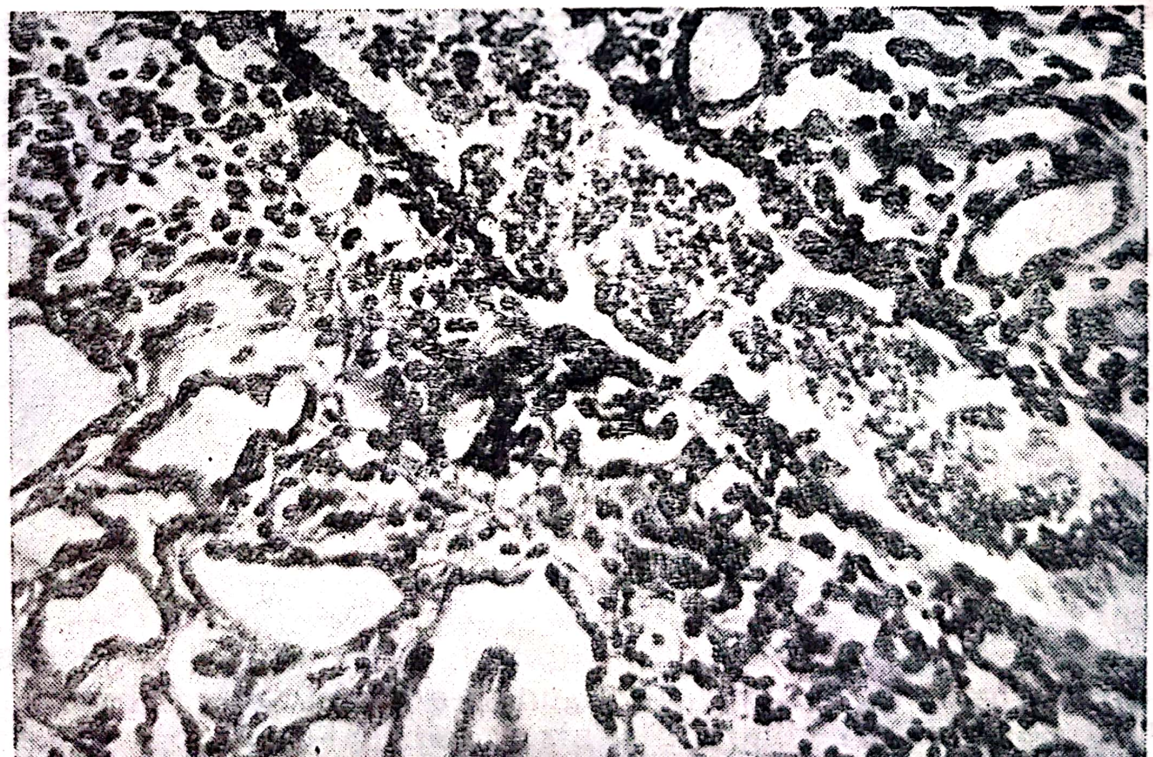


Fig. 142. — Dilatări ale tubilor cu infiltrat inflamator cronic, peritubular (col. HE×200).

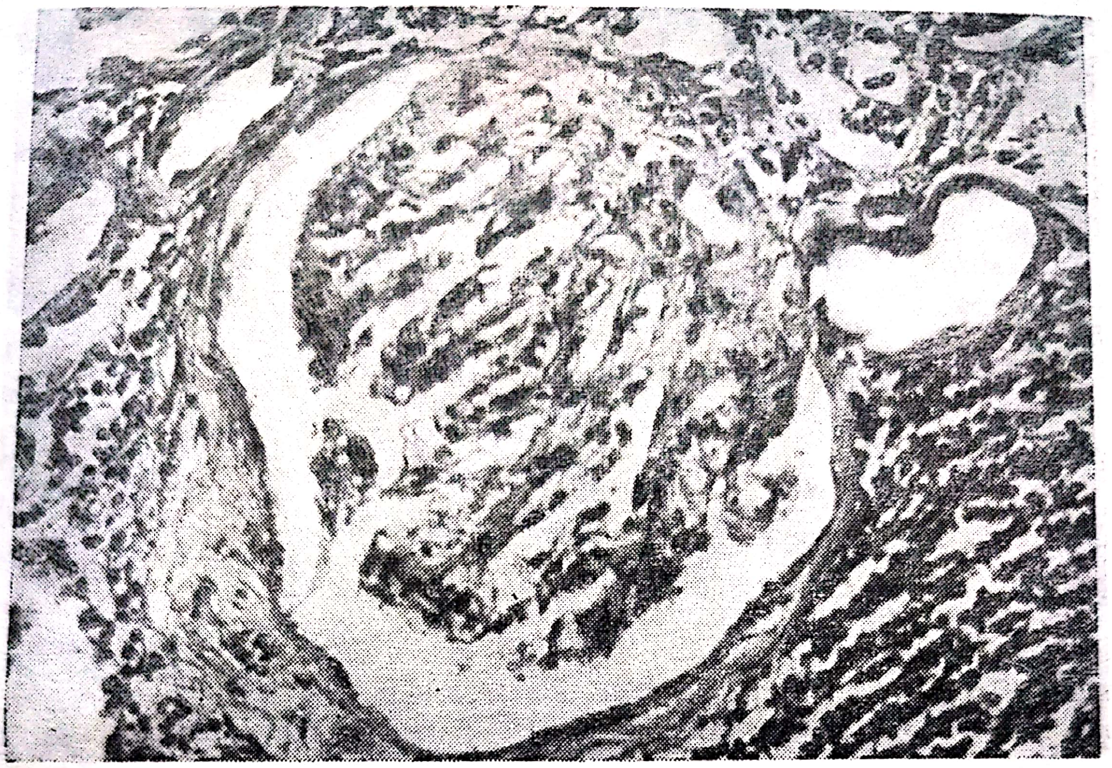


Fig. 143. — Glomeruli cu fibroză concentrică periglomerulară și infiltrat inflamator periglomerular (col. HE×400).



Fig. 144. — Glomerulită invazivă cu fibroză și infiltrat inflamator cronic peri- și intraglomerular (col. HE×400).

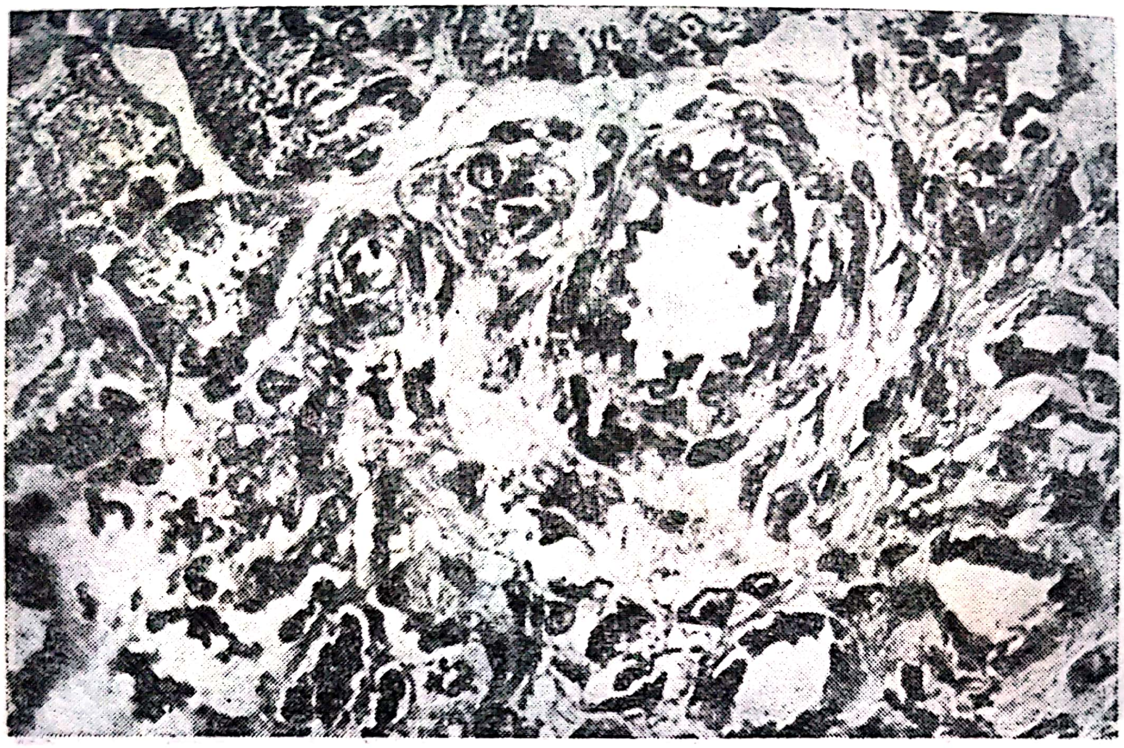


Fig. 145. — Îngroşări hialine ale arterelor mici intrarenale (col. HE×400).

Modificările vasculare apar mai ales la nivelul arterelor interlobulare, arterelor arcuate şi arteriolelor şi se caracterizează prin îngroşări hialine discrete ale intimei, mergînd pînă la hiperplazii marcate (endarterite proliferative) (fig. 145). Leziunile arteriale sînt considerate ca fiind efectul direct sau indirect al infecţiei bacteriene şi al ischemiei. Ele sînt şi mai mult accentuate la bolnavii hipertensivi cu pielonefrită. Venele lobare, ca şi ramurile mai mici prezintă în grosimea peretelui infiltrate limfoplasmocitare, cu îngroşarea peretelui, şi inconstant tromboze. Capsula renală este îngroşată, fibrozată şi infiltrată cu celule limfoplasmocitare. Din acest complex de modificări structurale nu se pot identifica leziuni patognomonice pentru diagnosticul de pielonefrită cronică. În ansamblul lor însă, leziunile interstiţiale şi tubulo-glomerulare rămîn destul de semnificative pentru diagnosticul histologic de pielonefrită cronică.

Aşa-numita pielonefrită cronică xantogranulomatoasă reprezintă o formă de pielonefrită în care interstiţiul este populat cu numeroase plaje de histio-macrofage încărcate cu lipide. Aceste celule se află probabil în strînsă legătură cu focarele de inflamaţie rezolutivă sau cu produsele de dezintegrare a infiltratului inflamator.

Nefrita interstiţială acută

Nefrita interstiţială acută reprezintă o inflamaţie exsudativă a interstiţiului renal, cu un caracter difuz-infiltrativ sau focal. Poate avea drept cauze anumite boli infecţioase (scarlatină, difterie, febră tifoidă, febră

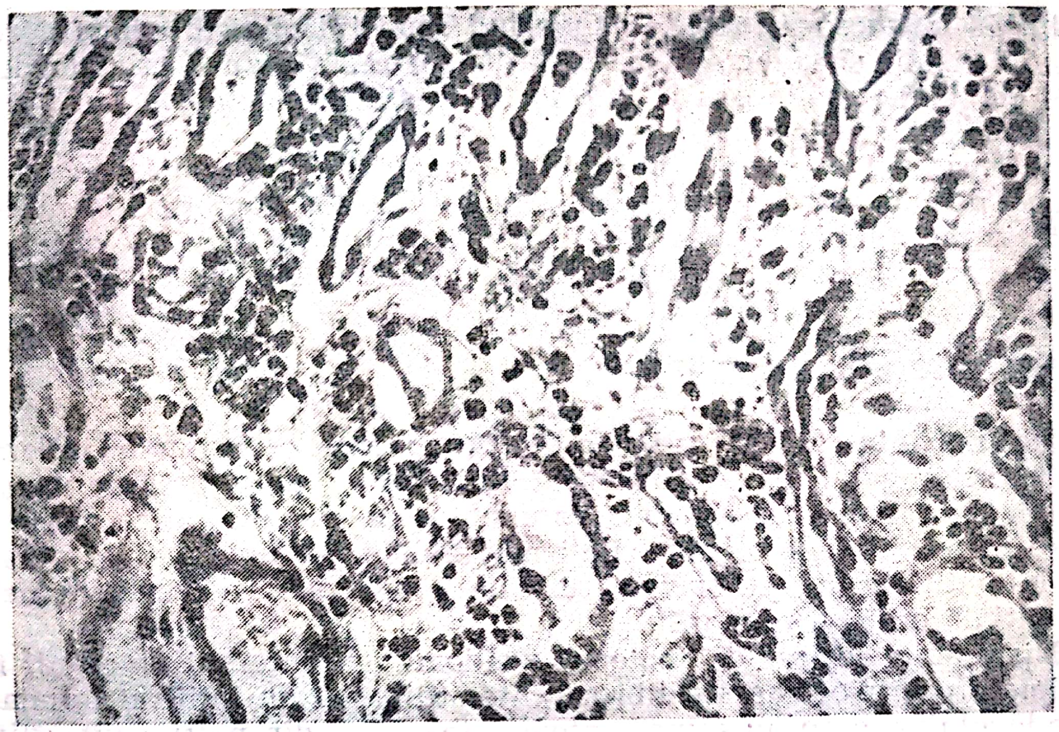


Fig. 146. — Nefrită interstițială acută cu infiltrat limfoplasmocitar și granulocitar difuz interstițial și peritubular (col. HE×100).

puerperală), stări septicemice, intoleranța față de unele medicamente. Toxinele bacteriene sau produsele toxice rezultate din degradarea proteinelor și vehiculate hematogen ar sta la baza mecanismului patogenic. Exsudatul inflamator interstițial conține o mare cantitate de proteine patologice și aminoacizi, fapt care sugerează rolul unor reacții imunologice prin complexe antigen-anticorp în patogenia bolii. În sprijinul acestei ipoteze pledează nefrita interstițială precoce din scarlatină, după vaccinarea antivariolică sau din transplantul renal incompatibil.

Histologic, țesutul interstițial este sediul unui bogat infiltrat inflamator constituit din limfoplasmocite și histiocite și, mai rar, polimorfonucleare cu un caracter difuz sau focal (fig. 146). În forma difuză, infiltratul este mai pronunțat în zona de trecere corticomedulară, alcătuind o bandă circulară (spre deosebire de pielonefrită, în care focarele de inflamație au o dispoziție radiară). Infiltratul inflamator poate prezenta o topografie peritubulară, perivasculară, periglomerulară sau intertubulară. Dispoziția perivasculară apare mai frecvent în nefrita interstițială acută din cursul unor infecții severe (febră tifoidă, infecție streptococică, scarlatină) sau după vaccinarea antivariolică. Edemul interstițial este constant și de intensități variabile. Uneori, poate fi extrem de accentuat (nefrita interstițială seroasă, „glaucomul renal"). Reacțiile fibropare interstițiale sînt absente, iar leziunile cu caracter alternativ sînt minime (spre deosebire de pielonefrită).

Glomerulii, ca și vasele mari intrarenale, nu sînt afectați. Tubii din vecinătatea focarelor de inflamație interstițială (mai frecvent tubii proximali) prezintă leziuni degenerative și descuamări ale epiteliului, mer-

gînd pînă la necroze focale și sugerînd aspectul unei tubulopatii acute. În tubii distali și colectori se remarcă, în unele cazuri, cristale de culoare galbenă-verzuie sau brună. Papilele sînt hiperemiate sau prezintă microfocare de necroză.

Intensitatea edemului interstițial din nefrita interstițială acută s-ar explica prin compresiunea și obstrucția vaselor limfatice intrarenale, iar leziunile tubulare, prin inflamația interstițială din vecinătate sau prin reabsorbția tubulară a unor proteine patologice.

Nefrita interstițială cronică

Nefrita interstițială cronică se caracterizează printr-o inflamație cronică sclerogenă difuză a interstițiului renal, determinată de un spectru larg de agenți cauzali (abuz de analgezice, de antibiotice, toxine diverse, agresiuni imunologice, boli metabolice, stadiul final al unei nefrite interstițiale acute). În alte cazuri etiologia este necunoscută (nefrita interstițială cronică primară).

Histologic, leziunile afectează predominant interstițiul renal, fiind exprimate printr-o marcată fibroză interstițială și un infiltrat inflamator rotundocelular, care nu atinge intensitatea celui din nefrita interstițială acută. Leziunile apar cantonate periglomerular, peritubular sau perivascular, avînd mai ales o distribuție circulară la nivelul limitei dintre corticală și medulară (spre deosebire de pielonefrita cronică, în care focarele cicatriceale și inflamatorii au o distribuție radiară); structurile parenchimului renal sînt în general păstrate (fig. 147).

Glomerulii sînt reduși de volum, cu îngroșarea fibroasă a capsulei și îngroșarea membranei bazale a capilarelor. În stadiile avansate unii glomeruli sînt hialinizați. Tubii prezintă o reducere a diametrului, cu îngroșarea membranei bazale, și conțin cristale berifringente. Vasele mari intrarenale nu sînt modificate. Capilarele și vasele mici intertubulare sînt colabate. Constant, uneori chiar din primele stadii, se asociază necroza papilară (probabil determinată de fibroza interstițială stenozantă a *vasa recta*). În unele cazuri se pot observa modificări intermediare între forma acută și cea cronică sau acestea se pot complica cu o pielonefrită cronică, făcînd diagnosticul dificil sau chiar imposibil.

Nefrita prin abuz de analgezice

Nefrita prin abuz de analgezice (îndeosebi fenacetină), descrisă și sub denumirea de nefrită interstițială cronică difuză sclerogenă, a fost semnalată pentru prima oară de Spühler și Zollinger. Nefrotexicitatea acestor substanțe s-ar explica prin efectele biochimice directe asupra parenchimului renal sau, indirect, prin produșii de degradare ai moleculei de hemoglobină. Modificările structurale apar predominant la nivelul interstițiului și vaselor intrarenale. În interstițiu se remarcă reacții inflamatorii fibropare, cu caracter difuz în medulară și focal în corticală (fig. 148). Infiltratul celular de tip limfoplasmocitar este mai discret

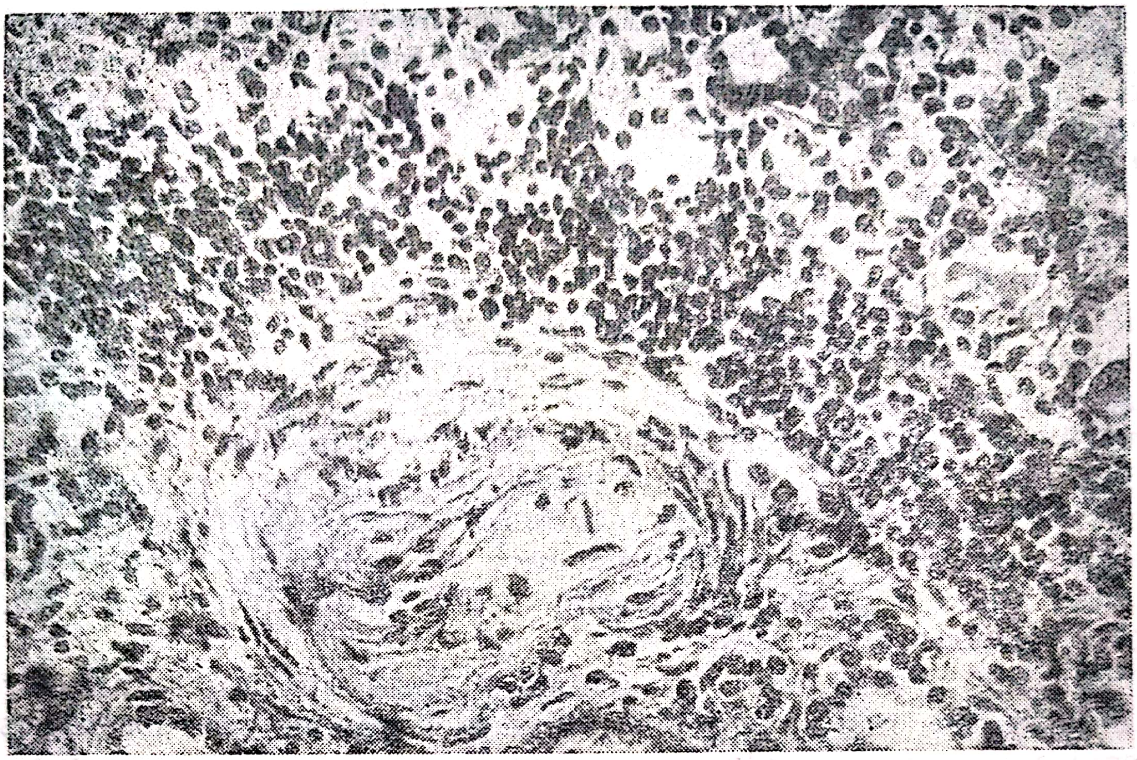


Fig. 147. — Nefrită interstițială cronică cu infiltrat inflamator limfoplasmocitar, perivascular, cu păstrarea în parte a structurilor tubulare (col. HE×200).

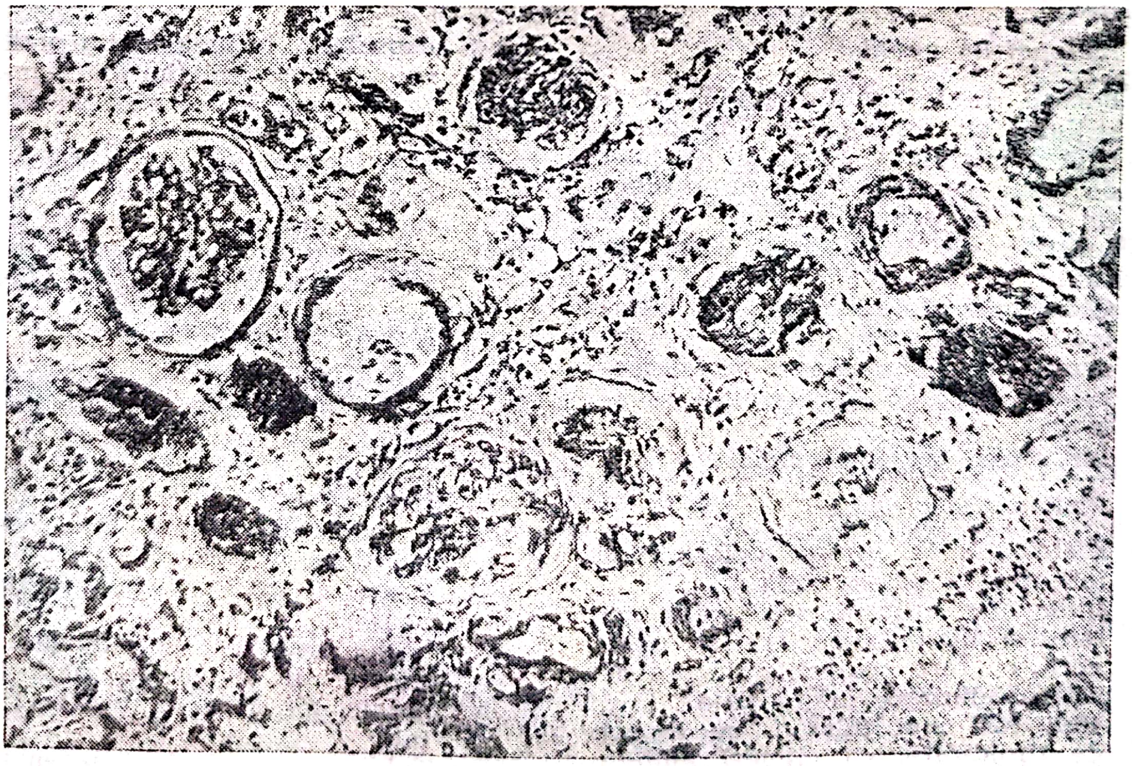


Fig. 148. — Nefrită prin abuz de analgezice, cu fibroză difuză interstițială și discret infiltrat limfoplasmocitar; atrofia tubilor și hialinizarea unor glomeruli (col. HE×100).

în corticală decît în medulară. Leziunile de scleroză sînt asociate cu un spor de MPZ şi fibre de colagen. Proliferarea ţesutului conjunctiv este mai pronunţată în jurul vaselor. Arterele interlobulare şi arteriolele prezintă diferite grade de sclerohialinizare. Unii glomeruli, în special din zona subcapsulară, sînt hialinizaţi sau prezintă atrofia concentrică a capsulei, iar alţii au aspect normal. Unii tubi prezintă aspecte de atrofie (mergînd pînă la completa lor dispariţie), iar alţii sînt dilataţi, cu un epiteliu turtit, endoteliform. Membrana bazală tubulară şi a capilarelor peritubulare apare îngroşată, mai ales în medulară. Uneori, membrana bazală tubulară se colorează cu roşu de Congo sau metacromatic cu cristal violet. În stadiile avansate se produc rupturi ale membranei bazale tubulare, însoţite de edem şi infiltrat inflamator leucocitar peritubular. În epiteliul tubilor restanţi se remarcă pigment hemosiderinic (probabil consecinţa unor efecte hemolitice ale fenacetinei) sau granule de pigment brun, care dau reacţiile histochimice pentru lipofuscină. Papilele renale sînt sediul unor focare de necroză (necroză papilară) şi scleroză.

Structura anatomică a parenchimului renal este în general păstrată, iar modificările histologice distructive sînt minime sau absente (spre deosebire de cele din pielonefrita cronică).

Ghid pentru diagnosticul histopatologic al nefropatiilor interstiţiale

Pielonefrita acută

MO. Focare de inflamaţie acută interstiţială, cu microabcese în corticală şi medulară, alternînd cu zone de ţesut interstiţial mai puţin afectat sau de aspect normal
Infiltrat de polimorfonucleare în tubi
Glomerulii din focarele de inflamaţie acută sînt indemni de leziuni sau cu inflamaţie periglomerulară invazivă (glomerulită invazivă)
Inflamaţie acută a calicelor

Pielonefrita cronică

MO. Distribuţia în focare a leziunilor inflamatorii interstiţiale
Inflamaţie cronică sclerogenă cu infiltrat limfoplasmocitar şi eozinofil, cu rare neutrofile; focare de sclerohialinizare interstiţiale
Unii tubi sînt dilataţi, cu aspect de tiroidizare, cu cilindri hialini; alţi tubi apar atrofiaţi
Unii glomeruli, cu fibroză concentrică periglomerulară şi intracapsulară; leziuni de tip proliferativ-exsudativ, hialinizări segmentare şi excentrice, pînă la hialinizări complete; semilune fibrozate
Îngroşări hialine ale vaselor mici intrarenale, cu aspecte de endarterită proliferantă; infiltrat limfoplasmocitar în grosimea peretelui
Îngroşarea fibroasă a capsulei

Nefrita interstiţială acută

MO. Inflamaţie acută exsudativ-proliferativă difuză sau focală a interstiţiului; infiltratul inflamator este constituit din limfoplasmocite, histiocite, rare polimorfonucleare, cu o topografie peritubulară, periglomerulară, perivasculară
Edem interstiţial, uneori foarte accentuat
Leziuni alternative minime
Glomerulii şi vasele mari intrarenale nu sînt în general afectate
Tubii prezintă leziuni degenerative şi focare de necroză (mai frecvent în tubii proximali)
Papilele hiperemiate

Nefrita interstițială cronică

MO. Inflamație cronică sclerogenă difuză, a interstițiului renal; infiltrat limfoplasmocitar care nu atinge intensitatea celui din nefrita interstițială acută; leziunile apar cantonate peritubular, periglomerular, cu o distribuție circulară la limita cortico-medulară
Glomerulii prezintă îngroșarea fibroasă a capsulei sau, în stadiile avansate ale bolii, sînt hialinizați
Tubii, cu reducerea diametrului, cu îngroșarea membranei bazale
Vasele mici și capilarele sînt colabate
Inconstant, necroze papilare prin fibroza perivasculară a *vasa recta*

Nefrita prin abuz de analgezice

MO. Reacții inflamatorii fibropare focale în corticală și difuze în medulară; infiltrat limfoplasmocitar discret în corticală și bogat în medulară
Hialinizarea unor glomeruli subcapsulari; alți glomeruli, de aspect normal
Atrofii severe ale tubilor, cu îngroșarea membranei bazale
Pigment hemosiderinic în epiteliul tubular
Vasele intrarenale, cu discrete îngroșări sclerohialine
Focare de necroză papilară

Nefropatii cronice cu leziuni predominant interstițiale

A. *Nefrita cronică prin radiații*

MO. Sînt afectate toate structurile parenchimului renal
Fibroză interstițială mai accentuată subcapsular, cu zone de edem și focare de calcifiere; infiltrat limfocitar moderat
Glomeruli cu un spectru larg de leziuni: hipercelularitate, depozite de material hialin subendotelial și intracapsular, hialinizări complete
Tubii prezintă diferite grade de atrofie, cu cilindri hialini
Distrofii hialine și fibrinoide ale arterelor interlobulare și ale arteriolelor
Modificările vasculare nu ating intensitatea celor din nefroangioscleroza malignă
În grosimea intimei se pot întîlni celule spumoase

B. *Nefropatia endemică balcanică*

MO. Atrofie severă a corticalei; hialinizare extremă a glomerulilor din zona superficială a corticalei
Diverse leziuni glomerulare în stratul cortical profund (proliferative, lobulare, membranohialine), alături de glomeruli optic normali
Marcată atrofie și dezorganizarea tubilor, cu leziuni degenerativ-necrotice ale tubilor restanți
Fibroză difuză masivă interstițială, în general săracă în infiltrate celulare limfoplasmocitare
Îngroșări sclerohialine ale vaselor intrarenale
Fibroza capsulei, cu o bogată rețea microvasculară

ME. Particule de tip viral (*virus-like*) în epiteliul tubular, în unele cazuri

IF. Depuneri granulare de IgG, de-a lungul capilarelor glomerulare

BIBLIOGRAFIE

Andres, G. A, McCluskey, R. T. — Tubular and Interstitial Disease Due to Immunologic Mechanisms, Kidney Int., 1975, 7, 271.

Beeler, M. F., Carrera, E. M. — Pyelonephritis: a Clinicopathologic Correlation of Postmortem Material, Sth. med. J., 1961, 54, 510.

Berning, H., Thiele, K. G. — Die chronische interstitielle Nephritis. În: „Hand. d. inn. Med." (ed. Schwiegk, H.) vol. VIII, partea a II-a — „Nierenkrankheiten", Springer-Verlag, Berlin, 1968, p. 794.

Breslau, A. M., Gonick, H. C. — Pathogenesis of Chronic Pyelonephritis; Studies of Nonobstructive Pyelonephritis in the Rat, Amer. J. Path., 1964, 44 679.

Brod, J. — Chronic Pyelonephritis, Lancet, 1956, I, 973.

Brun, C., Raasdron, F, — Simultaneous Bacteriologic Studies of Renal Biopsies and Urine. În: „Progress in Pyelonephrites" (ed. Kass, E. H.), F. A. Davis & Co., Philadelphia, 1965.

Brun, C., Raaschau, F. — Recognition of Pyelonephritis in Percutaneous Renal Biopsies. În: „Biology of Pyelonephritis" (ed. Quinn, E. L.), Little Brown & Co., Boston, 1960.

Colby, F. H. — Pyelonephrites, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1959.

Dempster, W. J., Williams, M. A. — Cellular Infiltration in Homotransplanted Kidney, Brit. med. J., 1963, 1, 19.

Fillastre, J. P., Morel-Maroger, L., Mignon, F., Mery, J. Ph. — Les néphrohathies aiguës médicamenteuses. În: „Actualités Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion et Cie, Paris, p. 155.

Fillastre, J. P., Leroy, J., Dubois, D. — Les néphropathies interstitielles, Rev. Méd. (Paris), 1971, 12, 935.

Fredman, L. R. — Pyelonephritis and Urinary Tract Infection. În „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), Little Brown & Co. Boston, 1963.

Höffler, D., Bittner, B., Fiegel, P., Köcher, H. — „Phenacetin-Niere", Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, 2 012.

Lupton, C. H., McManus, J. F. — The Nature of Chronic Pyelonephritis, Lab. Invest., 1962, 11, 860.

Macklon, A. F., Craft, A. W., Thompson, M., Kerr, D. N. S. — Aspirin and Analgetic Nephropathy, Brit. med. J., 1974, 1, 597.

Marsac, J., Meyrier, A., Gibert, C., Mayand, C. — Atteinte rénale des septicémies, Rev. Prat. (Paris), 1975, 25, 4 197.

Mănescu, N., Gluhovschi, Gh., Golea, O., Nicolcioiu, M., Schwarzkoph, A., Zosin, C. — Akutes Nierenversagen nach Rifampicin, Münch. med. Wschr., 1974, 116, 2 161.

Mery, J. Ph., Morel-Maroger, L. — Les néphrites interstitielles par hypersensibilité médicamenteuse, Ann. Med. intern. Fenn., 1976, 127, 390.

Murray, R. M., Lawson, D. H., Linton, A. L. — Analgesic Nephropathy, Clinical Symptome and Prognosis, Brit. med. J., 1971, 1, 479.

Richet, G. — Place des néphrites interstitielles parmi les affections rénales, Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 2 139.

Pawlowski, J. M., and coll. — Chronic pyelonephritis, New Engl. J. Med., 1963, 268, 965.

Quinn, E. L., Kass, E. H. ed. — Biology of Pyelonephritis, Little Brown & Co., Boston, 1960.

Spühler, O., Zollinger, H. U. — Die chronisch interstitielle Nephritis, Z. klin. Med., 1953, 1, 151.

Şuţeanu, Şt., Ciocan, A. — Nefritele interstiţiale, Edit. medicală, Bucureşti, 1974.

Zollinger, U. H. — Interstitial Nephritis. În „The Kidney" (ed. Mostofi şi Smith, D. E), Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1966, p. 269.

Nefropatiile vasculare

Bolile vasculare ale rinichiului au ca substrat anatomic atît afectarea primitivă, cît și secundară a vaselor renale în cadrul unei afecțiuni extrarenale sau renale bine determinate. Angiopatiile renale secundare sînt prezente într-un mare număr de nefropatii și au fost descrise în cadrul fiecărei entități în parte. În grupul nefropatiilor vasculare primitive sînt incluse acele boli renale, în care atingerea organică a vaselor renale (artere, arteriole, venule) este exclusivă sau preponderentă.

Biopsia renală poate să constituie un element adjuvant în stabilirea diagnosticului de nefropatie vasculară primitivă sau secundară. Prezintă dezavantajul că nu poate evidenția decît modificările structurale ale vaselor mici intrarenale.

Modificările renale din hipertensiunea reno-vasculară

Hipertensiunea arterială reno-vasculară este urmarea unor leziuni obstructive sau stenozante ale sistemului arterial extra- sau intrarenal (ateroscleroză, arterioscleroză, displazii fibroase ale arterelor, tromboze și anevrisme, arterite, fistule arterio-venoase și altele). Numitorul comun al tulburărilor din hipertensiunea reno-vasculară extra- sau intrarenală îl constituie reducerea debitului sanguin intrarenal și ischemia consecutivă. După gradul modificărilor organice obstructive și stenozante la nivelul sistemului arterial, hipertensiunea poate avea o evoluție benignă sau malignă.

Modificările renale din hipertensiunea reno-vasculară de origine intrarenală. Cauza cea mai comună a acestor modificări o constituie leziunile de arterioscleroză la nivelul arterelor lobare și arcuate. Micile artere și arteriolele preglomerulare prezintă îngroșări hialine ale intimei, cu proliferare fibroblastică subendotelială (fig. 149). Modificările

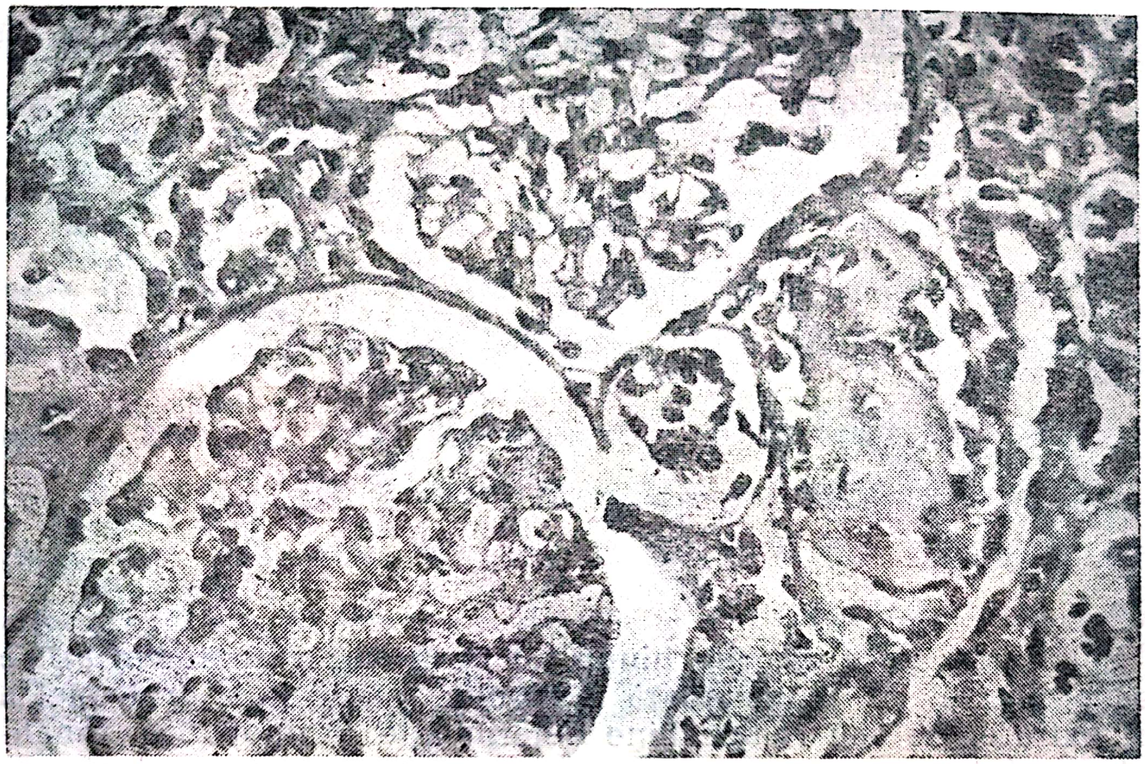


Fig. 149. — Îngroșări hialine ale arteriolelor preglomerulare, cu glomeruli de aspect cvasi normal (col. HE×400).

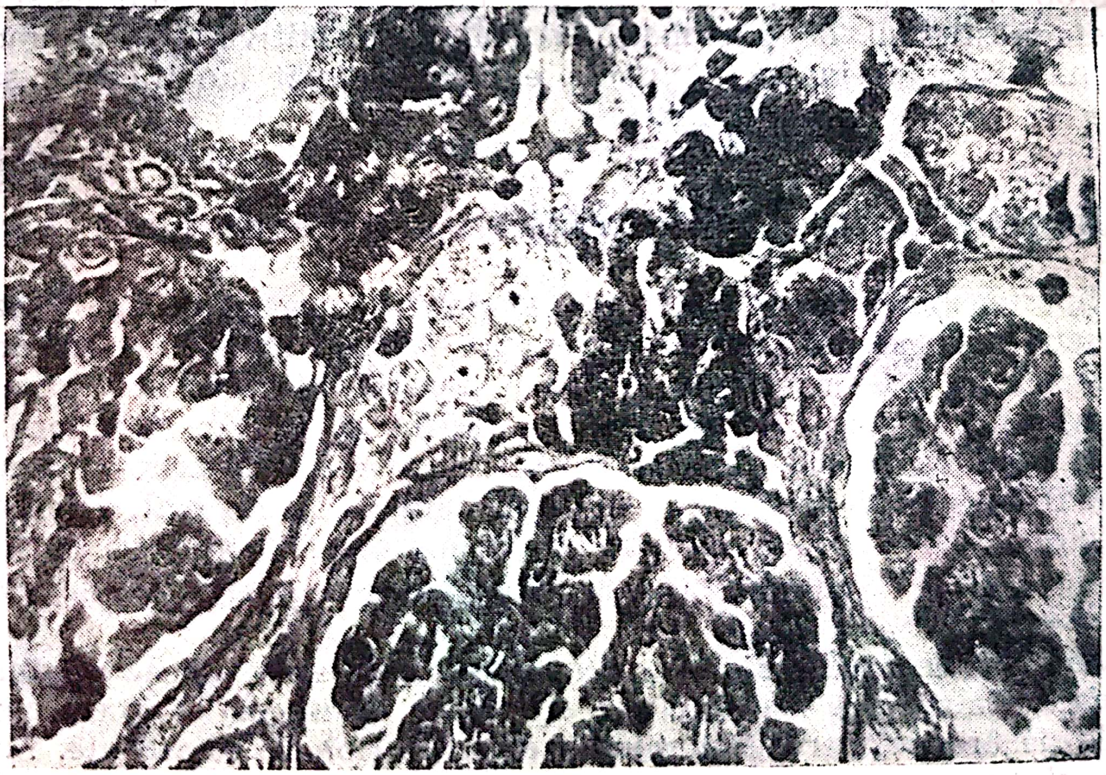


Fig. 150. — Hipercelularitate cu hipergranularitatea celulelor aparatului juxtaglomerular (col. Bovie×600) (Heptimstall).

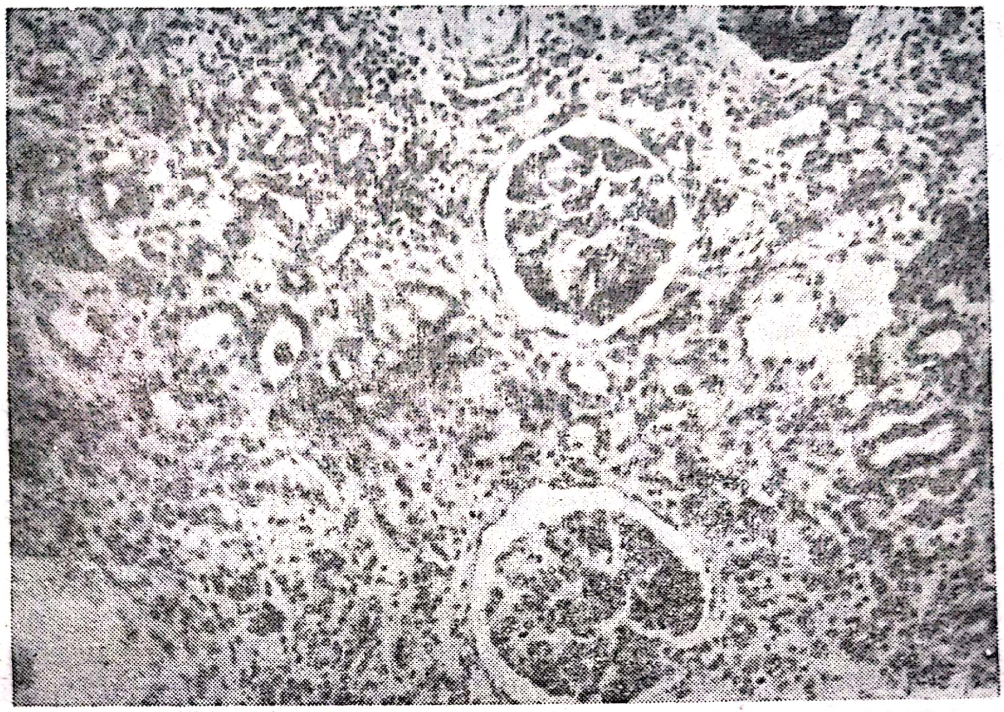


Fig. 151. — Diferite grade de atrofie tubulară, cu fibroză fină și discret infiltrat inflamator cronic interstițial; glomeruli fără modificări (col. HE×100).

glomerulare variază în intensitate în raport cu gradul ischemiei. Glomerulii pot fi intacți sau cu îngroșări și hialinizări ale ghemului capilar. Aparatul juxtaglomerular indică modificări de hipercelularitate și hipergranularitate, fapt ce sugerează rolul hipersecreției de renină în patogeneza hipertensiunii arteriale (fig. 150). Modificările tubulo-interstițiale sînt cele mai semnificative. Tubii prezintă diferite grade de atrofie și focare de distrofie granulară sau de aplatizare a epiteliului (fig. 151). Interstițiul este sediul unei inflamații cronice și a unor cicatrice fibroase — modificări care pe materialul de biopsie pot fi confundate cu cele din pielonefrita cronică. În cazurile de hipertensiune cu evoluție malignă, la nivelul arteriolelor aferente, apar focare de necroză fibrinoidă, care se extind și la nivelul glomerulilor.

Modificările renale din hipertenisunea reno-vasculară de origine extrarenală. Modificările stenozante ale arterei sau ale principalelor ramuri ale arterei renale sînt cel mai frecvent urmarea leziunilor de ateroscleroză. Alte cauze pot fi: fibrozele transmurale, îngroșarea mixoidă a mediei, hiperplazia fibromusculară a peretelui arterial, arteritele, trombozele, fistulele arterio-venoase și altele.

Histologic, aspectul caracteristic îl oferă atrofia marcată a tubilor, fără modificări glomerulare semnificative (vezi fig. 151). Tubii contorți proximali sînt mult reduși în diametru și căptușiți cu un epiteliu cuboidal. Arterele mici și arteriolele prezintă modificări minime. În interstițiu se remarcă o fibroză fină cu infiltrat limfocitar.

Nefroangioscleroza benignă

(nefroscleroza arteriolară)

Nefroangioscleroza benignă este o nefropatie vasculară, fiind urmarea unei hipertensiuni arteriale esenţiale cu evoluţie lentă. Boala trebuie diferenţiată de hipertensiunea arterială secundară de origine renală sau extrarenală (glomerulonefrita cronică, pielonefrita cronică, glomeruloscleroza diabetică, rinichiul polichistic, feocromocitomul, hiperaldosteronismul primar, sindromul Cushing şi altele).

Histologic, modificările glomerulare variază considerabil de la caz la caz, în raport şi cu gradul de ischemie. Afectarea glomerulilor este mai evidentă în zonele de fibroză interstiţială. Un mare număr de glomeruli sînt de aspect normal, iar alţii prezintă diferite modificări ischemice. Capilarele glomerulare sînt îngroşate, cu plicaturarea membranelor bazale (fig. 152). Depopularea celulară la nivelul ghemului capilar devine extremă, cu formarea unei mase compacte eozinofile care se colorează PAS-pozitiv şi brun cu van Giemsa. Pe faţa internă a capsulei Bowman se dezvoltă o manta de material hialin, care prezintă caracterele tinctoriale ale colagenului şi care umple treptat spaţiul de filtrare, încorsetînd ghemul capilar glomerular (fig. 153). Aceste modificări au loc pe faţa internă a capsulei, şi nu periglomerular, încît eticheta de „fibroză periglomerulară" sub care se descrie adesea această modificare este eronată. În zonele de fibroză interstiţială unii glomeruli apar complet sclerozaţi, delimitaţi de un infiltrat inflamator cronic. Tubii corespunzători glomerulilor ischemiaţi prezintă diferite grade de atrofie, pînă la completa lor dispariţie; în alte zone apar hipertrofiaţi. Membrana bazală tubulară este îngroşată (fig. 154). În lumenul tubilor se găsesc frecvenţi cilindri hialini, conferind un aspect pseudotiroidian, asemănător celui din pielonefrita cronică. Zonele cu aspect pseudotiroidian sînt mai puţin extinse decît în pielonefrită, dar pot crea pe materialul de biopsie dificultăţi de diagnostic. Modificările structurale ale vaselor intrarenale sînt de diferite intensităţi, în funcţie şi de diametrul vaselor interesate. Arterele arcuate şi interlobulare sînt sediul unor îngroşări, cu depuneri de material hialin subendotelial sau în toată grosimea peretelui vascular (fig. 155). Îngroşarea intimei constituie un aspect dominant, fiind determinată de hiperplazia fibrelor conjunctive şi elastice (fibroelastoză cu dedublarea *laminei elastice interne*). Arteriolele aferente prezintă îngroşarea hialină a întregului perete, care ia un aspect omogen, eozinofil, cu picături lipidice dispersate în grosimea intimei. Leziunile de hialinoză de la nivelul arteriolelor aferente se extind pînă la nivelul capilarelor glomerulare, care apar îngroşate, iar cu timpul se produce hialinizarea întregului ghem capilar. Arteriolele eferente prezintă, uneori, modificări similare celor ale arteriolelor aferente, dar care nu ating frecvenţa şi intensitatea celor din diabet. Ţesutul interstiţial în zonele de atrofie tubulară prezintă o fibroză fină, cu sau fără infiltrat inflamator cronic. Celulele inflamatorii, cînd sînt prezente, apar dispuse în jurul glomerulilor hialinizaţi sau difuz, în zonele de fibroză interstiţială.

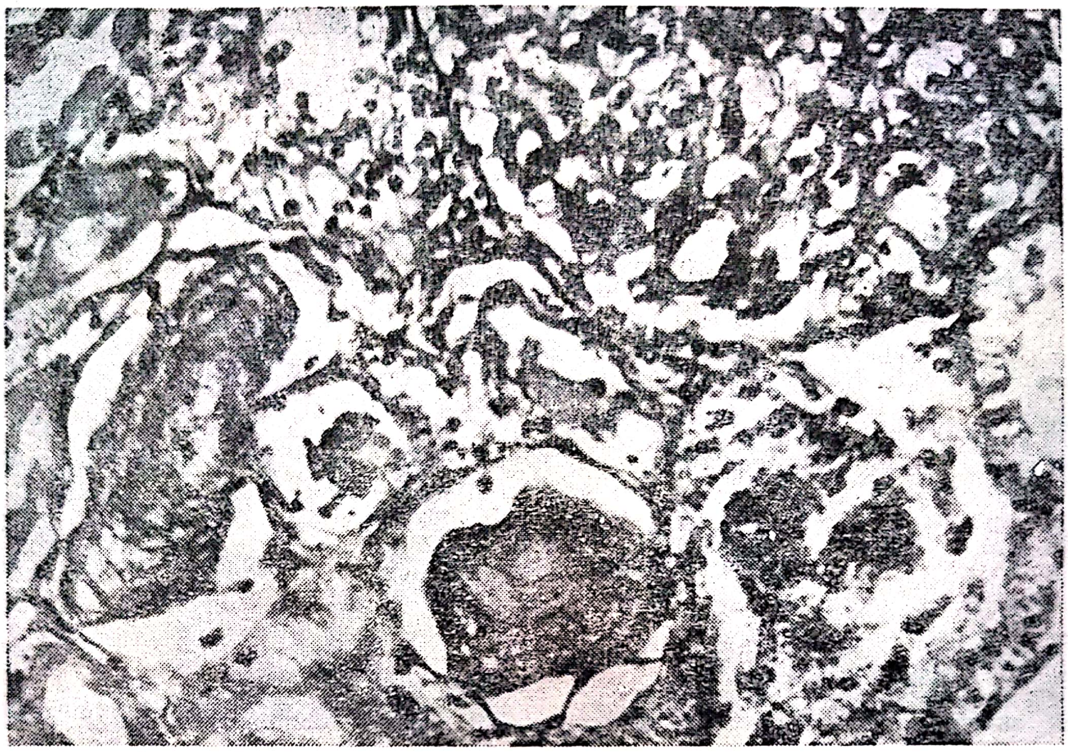


Fig. 152. — Glomeruli cu îngroşarea membranei bazale capilare şi hialinizarea arterelor interlobulare (col. HE×400).

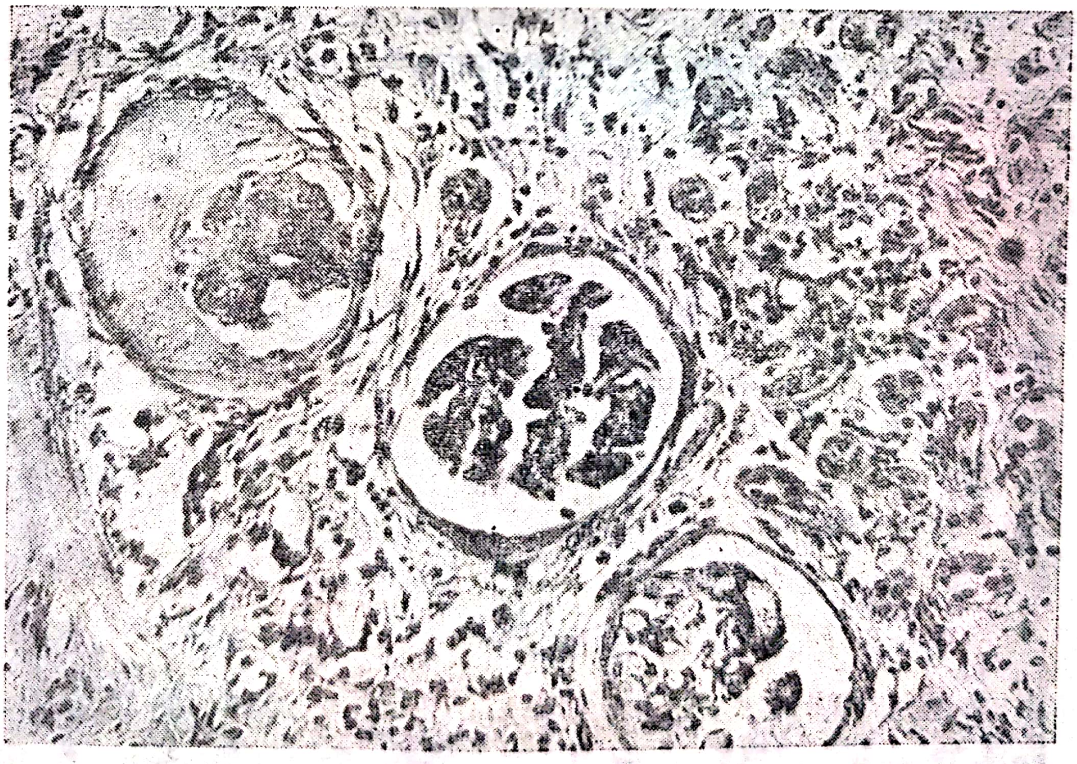


Fig. 153. — Material hialin pe faţa internă a capsulei glomerulare comprimînd ghemul capilar (col. HE×100).



Fig. 154. — Îngroşarea membranelor bazale tubulare (col. PAS×200).

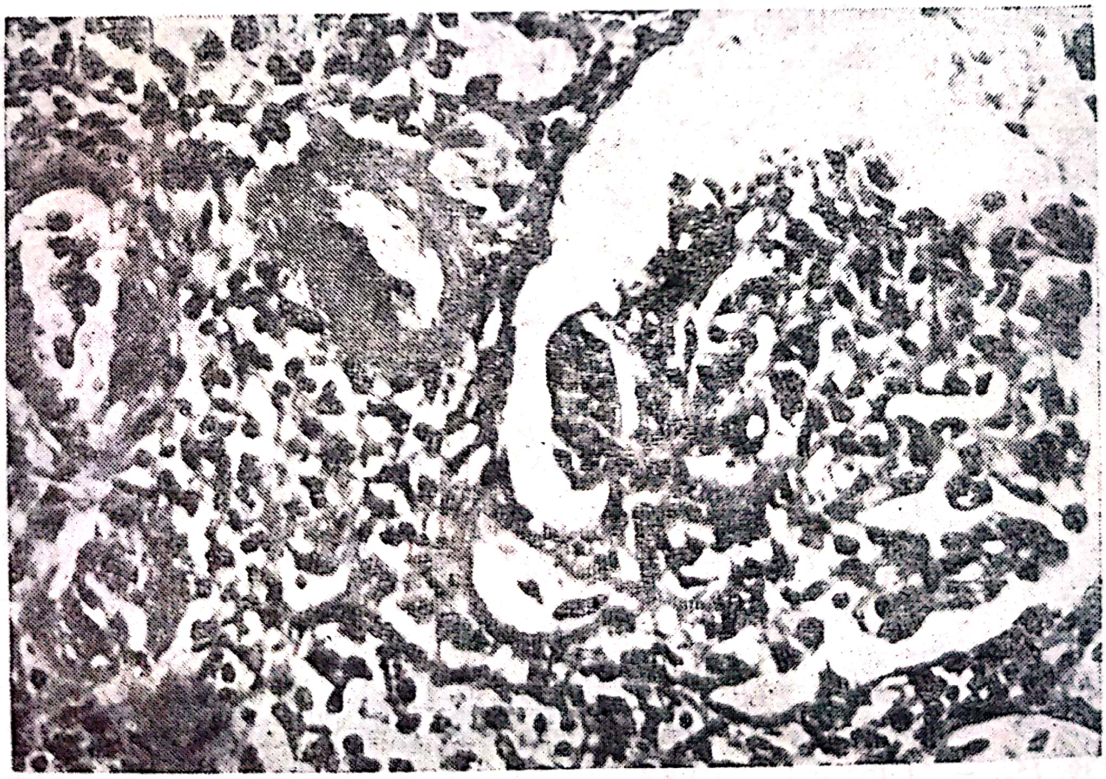


Fig. 155. — Îngroşarea hialină a arterelor interlobulare (col. HE×200).

Nefroangioscleroza malignă

Sub denumirea de nefroangioscleroză malignă sînt incluse leziunile renale din cursul hipertensiunii arteriale maligne primare. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu hipertensiunea malignă secundară din cursul unor nefropatii cronice, în care leziunile parenchimului renal corespund tipului de nefropatie preexistent.

Histologic, aspectul cel mai semnificativ îl constituie necroza fibrinoidă segmentară sau totală a capilarelor ghemului glomerular, care apare frecvent, în continuare cu necroza arteriolei aferente (fig. 156). În imunofluorescență s-au pus în evidență, la nivelul focarelor de necroză fibrinoidă, depuneri de β_1C-globulină. În vecinătatea focarelor de necroză glomerulară se remarcă infiltrat de polimorfonucleare, cu proliferarea celulelor endocapilare și chiar extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale (fig. 157). Inconstant, în celulele podocitare se găsesc picături lipidice și hialine. Numărul glomerulilor cu necroză fibrinoidă este relativ mic și nu depășește 30% din populația glomerulară. Alături de glomeruli cu leziuni active proliferativ-necrotice se găsesc glomeruli sclerohialinizați și un mare număr de glomeruli cu un aspect normal sau cu discrete îngroșări ale capilarelor — element important pentru diagnosticul diferențial cu glomerulonefrita cronică.

Vasele intrarenale (arteriolele, arterele interlobulare, arterele arcuate) prezintă modificări caracteristice. La nivelul arteriolelor, cea mai importantă modificare semnificativă pentru hipertensiunea malignă este necroza fibrinoidă. Peretele arteriolar este înlocuit printr-un material granular eozinofil, care dă reacțiile tinctoriale ale fibrinei. Necroza se continuă în ghemul capilar glomerular. Uneori, în grosimea peretelui arteriolar se găsesc infiltrate de polimorfonucleare și mononucleare, conferind aspectul de „arteriolită necrotizantă". Edemul și focarele de hemoragie sînt în unele cazuri prezente la nivelul arteriolelor. Arterele interlobulare prezintă o îngroșare considerabilă a intimei, determinată de fibrele de colagen dispuse în straturi concentrice, cu obliterarea virtuală a lumenului vascular. Intima prezintă o marcată bazofilie, cu proliferare fibroblastică (celule cu un aranjament concentric), de unde și denumirea de „endarterită productivă". Rare macrofage cu conținut lipidic se pot observa în grosimea intimei, aspect asemănător celui întîlnit în nefrita prin radiații. În segmentele terminale ale arterelor interlobulare se pot vedea necroze fibrinoide și hiperplazia fibrelor elastice la nivelul intimei.

Arterele arcuate pot prezenta în unele cazuri îngroșări fibroase ale intimei, cu dedublarea *laminei elastice interne*. Lipsesc leziunile necrotizante, în contrast cu arterita necrotizantă din periarterita nodoasă. Modificările anatomice ale sistemului tubular sînt foarte pronunțate în această afecțiune. Unii tubi sînt dilatați, torsionați, cu un epiteliu turtit, și cu cilindri eozinofili în lumen, mai neregulați și mai puțin denși decît cei din pielonefrita cronică. Tubii proximali rămîn relativ de aspect normal, cu picături hialine în citoplasma celulelor epiteliale. În alte zone tubii prezintă diferite grade de atrofie, mai pronunțată în

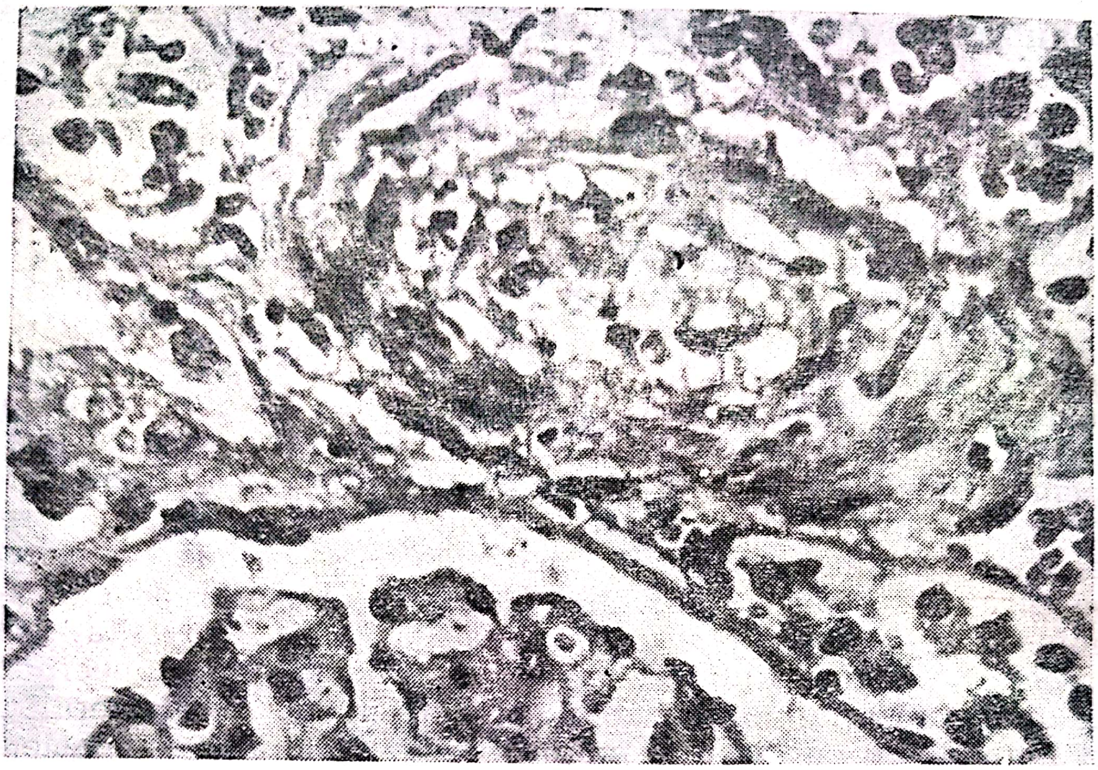


Fig. 156. — Necroze fibrinoide la nivelul arteriolelor preglomerulare (col. HE×600).

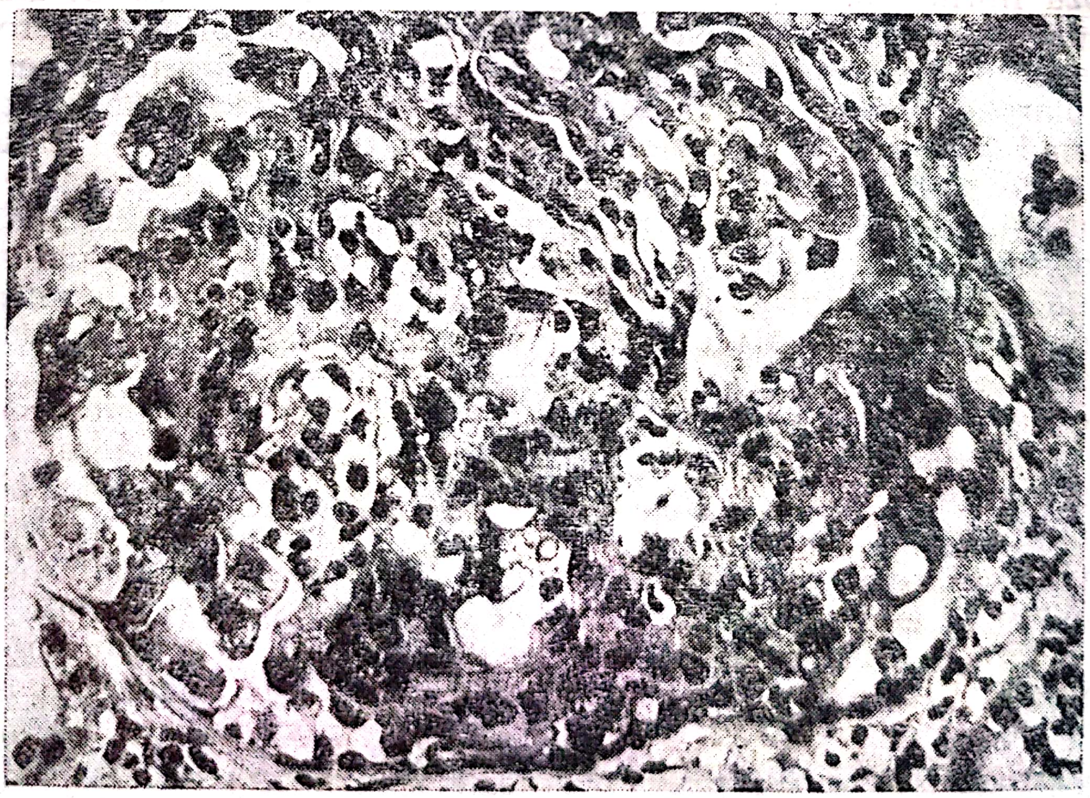


Fig. 157. — Glomeruli cu focare de necroză fibrinoidă şi de proliferare a celulelor endo- şi extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale (col. HE×600).

rinichii din nefroangioscleroza precedată de o fază benignă mai lungă. Țesutul interstițial este sediul unei fibroze fine cu infiltrat inflamator cronic și granulocitar, dispus adesea subcapsular, care poate să fie interpretat în mod eronat, pe materialul de biopsie renală, ca stigmatul unei infecții cronice a parenchimului renal.

Patogeneza leziunilor vasculare în nefroangioscleroză. În general, modificările sistemului arterial intrarenal în nefroangioscleroză sînt considerate ca urmarea hipertensiunii arteriale esențiale. Modalitățile prin care hipertensiunea arterială generează sau accentuează alterările vasculare nu se cunosc. Concepția potrivit căreia originea hipertensiunii esențiale trebuie căutată în leziunile organice ale rinichiului este combătută pe baza observațiilor aduse de practica biopsiei renale, coroborate cu probele funcționale.

Observațiile clinico-biologice și experimentale pledează, în ansamblul lor, pentru rolul hipertensiunii esențiale în dezvoltarea leziunilor vasculare. Într-un stadiu avansat al bolii, cele două manifestări — hipertensiunea și alterările vasculare — se pot condiționa reciproc.

Necroza arterio-arteriolară în faza malignă a hipertensiunii esențiale a fost relevată prin experiențele lui Goldblatt, Wilson, Byron, Pickering și alții. Numărul necrozelor arteriale a putut fi redus experimental prin administrarea de droguri antihipertensive. Printre cauzele posibile ale necrozei și hialinozei arteriale se menționează: supradistensia pereților arteriali prin creșterea presiunii hidrostatice; vasoconstricția difuză sau focală (observate experimental de Byrom). Efectele spasmului sînt condiționate de intensitatea, durata și localizarea lui.

Testele histochimice au sugerat unele mecanisme posibile (arteriolohialinoză, arteriolonecroză) în dezvoltarea leziunilor vasculare ca: impregnarea peretelui arterial prin constituenți plasmatici (fibrină, fibrinogen, grăsimi); afectarea substanței fundamentale și a miocitelor, ca un stadiu premergător necrozei fibrinoide.

Datele de microscopie electronică au arătat că materialul de tip hialin din grosimea intimei arteriale și din spațiile interstițiale este constituit din granule dense de aproximativ 200 Å, avînd ca origine posibilă filtrarea excesivă a proteinelor plasmatice și depozitarea lor.

Nefropatia din periarterita nodoasă

(poliarterita, panarterita nodoasă)

Denumirea de periarterită nodoasă se referă la o boală sau la un grup de boli, caracterizat prin leziuni inflamatorii și necrotizante la nivelul arterelor de calibru mic și mijlociu (arterită necrotizantă) din diferite organe (plămîn, miocard, ficat, rinichi și altele).

Anatomic, boala se manifestă prin leziuni vasculare circumscrise și multifocale ale arterelor de calibru mijlociu și mic, caracterizate prin necroze fibrinoide ale peretelui, tromboze ocluzive și importante reacții inflamatorii. Cu timpul, alterările histologice se organizează și

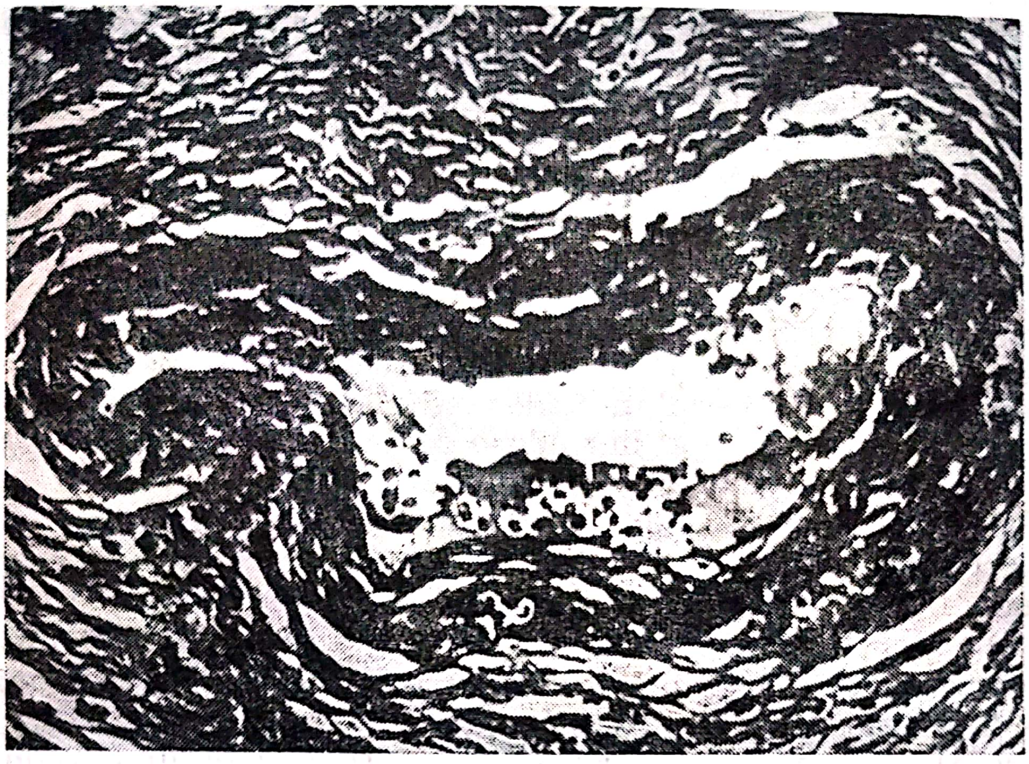


Fig. 158. — Poliarterită nodoasă, necroză fibrinoidă la nivelul arterelor arcuate, cu interesarea întregii circumferințe a peretelui (col. HE×200).

se transformă în nodozități fibroase. Boala evoluează de obicei în puseuri succesive.

Cauza periarteritei nodoase rămîne necunoscută. Un mare număr de factori etiologici au fost implicați, fără argumente concludente pentru o etiologie sau alta (agresiuni infecțioase, chimice, hipersensibilizare, factori genetici). În general, este admis rolul unor substanțe antigene care ar stimula răspunsuri imunologice și reacțiile inflamatorii și necrotizante la nivelul arterelor.

Atingerea renală este prezentă în 75—80% din cazurile cu periarterită nodoasă. Se disting două tipuri de modificări histologice: unul de *tip vascular,* cu afectarea arterelor de calibru mijlociu (interlobare, arciforme, interlobulare) și cu leziuni tipice de periarterită nodoasă și altul de *tip glomerular,* cu tabloul histologic al unei glomerulonefrite proliferativ-necrotizante.

Tipul vascular. În tipul vascular leziunile arteriale pot fi clasificate în acute, cronice sau în curs de vindecare și vindecate. Dat fiind evoluția în puseuri a bolii, aceste leziuni apar frecvent asociate.

Leziunile acute debutează cel mai frecvent la nivelul locului de bifurcare a arterelor arcuate și se extind la arterele arcuate și interlobulare. Întreaga circumferință sau numai porțiuni din circumferința vasului prezintă focare de necroză fibrinoidă, cu fragmentarea și alterarea structurilor elastice (fig. 158). Aceste reacții se însoțesc de un bogat infiltrat inflamator granulocito-monocitar și eozinofil în grosimea peretelui arterial, infiltrat care se extinde și la nivelul țesutului

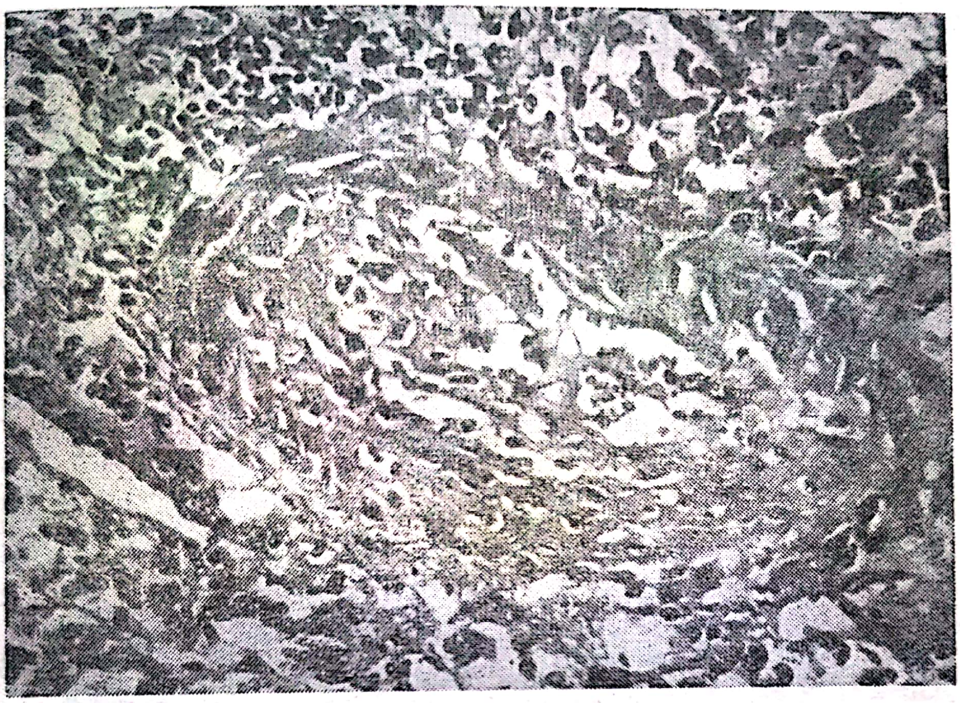


Fig. 159. — Necroză fibrinoidă la nivelul arterelor intrarenale, cu infiltrat inflamator în grosimea peretelui şi perivascular (col. HE×200).

perivascular (periarterită) (fig. 159). În grosimea intimei infiltratul inflamator determină o îngroşare considerabilă a acestei structuri. Porţiuni din arterele afectate alternează cu segmente indemne de leziuni. În segmentele vasculare lezate se constituie de obicei trombi obstructivi, cauza necrozelor ischemice de tip infarct (fig. 160). Alterarea peretelui vascular constituie sursa hemoragiilor perivasculare şi interstiţiale.

Leziunile cronice sau în curs de vindecare. Reacţiile acute inflamatorii şi necrotizante la nivelul arterelor prezintă semne evidente de organizare şi vindecare. Infiltratul inflamator scade treptat în intensitate, începînd organizarea trombilor, modificări care fac trecerea progresivă către faza de vindecare. Persistenţa infiltratului inflamator la nivelul focarelor de organizare cicatriceală indică tendinţa de cronicizare a leziunilor.

Leziunile vindecate se recunosc prin dispariţia infiltratului inflamator şi cicatrizarea fibroasă a focarelor de necroză, cu fragmentarea sau completa întrerupere şi dezorganizare a fibrelor elastice (aspect evidenţiat prin coloraţia pentru elastic). Intima prezintă o îngroşare fibroasă marcată, acelulară. Lumenul este redus sau complet obliterat, prin organizarea hialină a trombilor. În ansamblul lor, leziunile vindecate prin organizare fibrocolagenă dau, la nivelul segmentelor arteriale afectate, aspectul unor nodozităţi fibroase.

Tipul glomerular. În această formă modificările cele mai pregnante apar la nivelul capilarelor glomerulare. Leziunile pot avea un caracter focal sau difuz. Aspectul cel mai comun îl constituie ne-

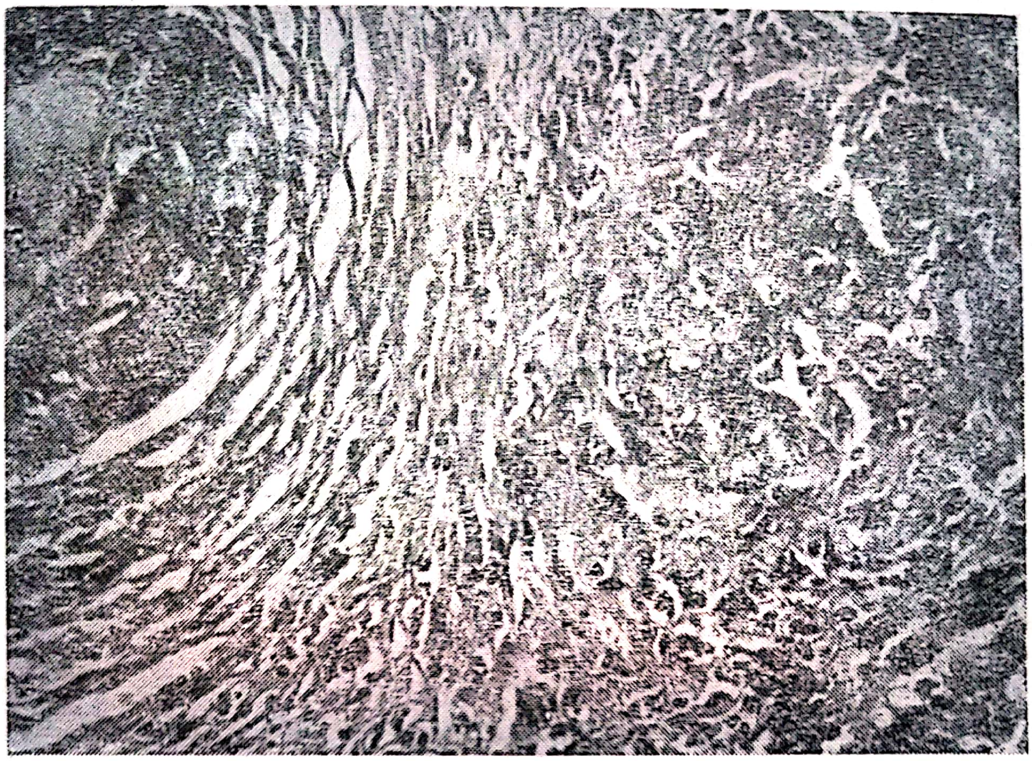


Fig. 160. — Trombi obstructivi la nivelul arterelor afectate (col. HE×200).

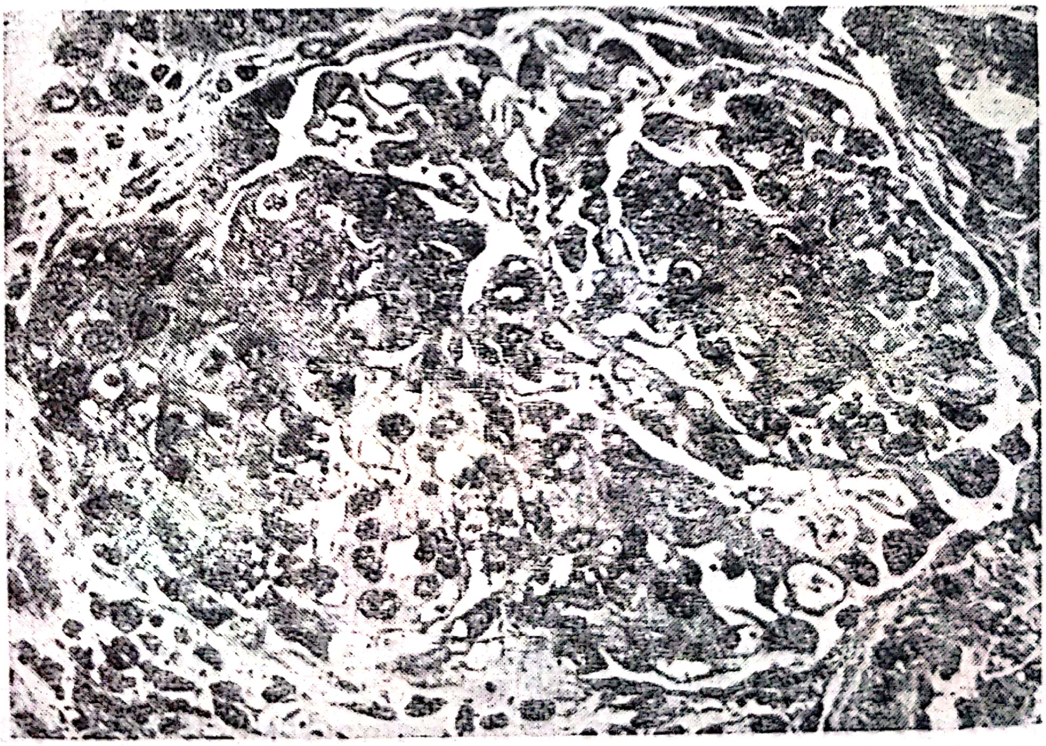


Fig. 161. — Focare de necroză fibrinoidă la nivelul anselor capilare, glomerulare, cu proliferări ale celulelor endocapilare (col. HE×600).

crozele fibrinoide intraglomerulare, care pot fi limitate la periferia unui lobul sau la nivelul cîtorva anse capilare. În vecinătatea focarelor de necroză se produce o proliferare a celulelor endocapilare sau a celulelor extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale. Membrana bazală capilară apare îngroşată prin depozite neregulate de fibrină în poziţie subendotelială. Alţi glomeruli pot prezenta zone de fibroză şi hialinizare. Rareori se întîlnesc în glomeruli leziuni granulomatoase, ca celule epitelioide care se extind în ţesutul interstiţial periglomerular (glomerulită granulomatoasă). Prin imunofluorescenţă s-au pus în evidenţă, la nivelul glomerulilor, derivaţi ai fibrinogenului.

Modificările tubulo-interstiţiale. Segmentele tubulare proximale prezintă diferite grade de atrofie, în special în cazurile cu leziuni glomerulare cronice sau cicatrizate. Ţesutul interstiţial este infiltrat cu celule limfoplasmocitare şi eozinofile, mai accentuat în corticală. Uneori, prin intensitatea lui, poate să sugereze aspectul unei nefrite interstiţiale acute. Hipertensiunea arterială, care însoţeşte frecvent nefropatia din periarterita nodoasă, poate să agraveze alterările vasculare şi glomerulare.

Rinichiul în granulomatoza Wegener

(angeita granulomatoasă alergică, sindromul Wegener)

Sindromul Wegener se caracterizează printr-o inflamaţie necrotico-granulomatoasă a căilor respiratorii, asociată cu o angeită focală necrotizantă la nivelul diferitelor organe, şi mai ales la nivelul plămînului şi rinichiului. Leziunile inflamatorii par a fi expresia unor reacţii generalizate de hipersensibilizare. Sindromul este considerat de unii autori ca o variantă a poliarteritei nodoase.

Modificările renale corespund unei angeite necrotizante, cu interesarea constantă şi a glomerulilor. Vasele cele mai afectate sînt arteriolele aferente, arterele interlobulare şi, în mai mică măsură, arterele arciforme şi interlobare. În contrast cu periarterita nodoasă, în acest caz sînt interesate şi venele mici şi mari intrarenale. Arterele şi arteriolele prezintă focare de necroză, cu depozite fibrinoide subendoteliale. Leziunile glomerulare sînt prezente în peste 70% din totalul glomerulilor, fiind exprimate prin focare de necroză fibrinoidă la nivelul anselor capilare, cu proliferări celulare endocapilare segmentare sau difuze (fig. 161). Foarte rar, întreg glomerulul poate să fie necrozat, cu extinderea leziunilor şi la nivelul spaţiului Bowman. Leziunile interstiţiale corespund unei inflamaţii granulomatoase, mai accentuată periglomerular, cu focare de scleroză şi necroză hemoragică. Modificările tubulare sînt minime şi nesemnificative.

Rinichiul în sclerodermie

(scleroza sistemică progresivă)

Sclerodermia este o boală de colagen care afectează predominant pielea, tubul digestiv, sistemul cardio-vascular și, într-un stadiu mai avansat, rinichiul. Spre deosebire de alte boli sistemice ale țesutului conjunctiv cu atingere renală, în care leziunile histologice sînt cantonate în mod deosebit la nivelul glomerulilor, în sclerodermie leziunile renale cele mai caracteristice se găsesc la nivelul vaselor intrarenale.

Strînsa corelație între sclerodermie și alte boli de colagen sugerează și în această boală o etiologie și patogeneză imunitare.

Histologic, leziunile renale cele mai severe se întîlnesc la nivelul sistemului vascular intrarenal. Vasele cele mai afectate sînt arterele interlobulare și intralobulare și, într-o mai mică măsură, arterele arcuate sau arterele cu un diametru mai mare. Principalele modificări structurale ale vaselor se caracterizează prin hiperelastoza (fibroelastoză) intimei, cu îngroșarea peretelui și distrofia mucoidă a intimei. Necroza fibrinoidă este mai puțin comună și se observă de obicei la nivelul arteriolelor. Fibroelastoza este marcată de o îngroșare a intimei printr-un material lamelar hipocelular, bogat în fibre elastice, separate de mici mase de colagen (fig. 162). Leziunile vasculare din sclerodermie sînt rareori asociate cu hipertensiune. Prezența leziunilor de fibroelastoză pe o biopsie renală de la un bolnav cu suferință renală și fără hipertensiune constituie un element de diagnostic pentru sclerodermie.

Distrofia mucoidă a intimei relativ acelulară constă în prezența unei matrice bogate în MPZ acide, care se colorează pozitiv cu albastru alcian-PAS și metacromatic cu albastru de toluidină. Matricea conține o rețea fină reticulară de fibrină, care se colorează pozitiv cu fucsină acidă. Leziunea este mai frecvent observată la bolnavii cu o vîrstă înaintată, cu sclerodermie acută sau rapid-progresivă.

Arteriolele aferente pot prezenta necroze fibrinoide, care cuprind întreg peretele și care se colorează în roșu-aprins pe colorația HE (fig. 163). Reacțiile inflamatorii la nivelul arterelor și arteriolelor afectate sînt minime sau absente, spre deosebire de cele din periarterita nodoasă. Prin imunofluorescență s-au evidențiat, la nivelul vaselor, depozite de fibrinogen.

Glomerulii sînt sediul unor leziuni focale sau difuze de tip membranoproliferativ. Membrana bazală capilară este îngroșată, cu aspecte ocazionale de *„wire-loop"*, similare celor din lupusul eritematos diseminat. În porțiunea hilului glomerular se întîlnesc focare de necroză fibrinoidă, în continuarea celor de la nivelul arteriolei aferente. Reacțiile proliferative sînt de tip endocapilar și rareori se însoțesc de semilune epiteliale. Lumenul capilarelor apare obliterat prin tumefierea celulelor endoteliale și trombi intracapilari. Unii glomeruli sînt de aspect normal. Modificările tubulo-interstițiale devin mai accentuate în cazurile cu leziuni vasculare ischemice severe. Unii tubi, în special segmentele proximale, prezintă diferite grade de atrofie sau necroze focale

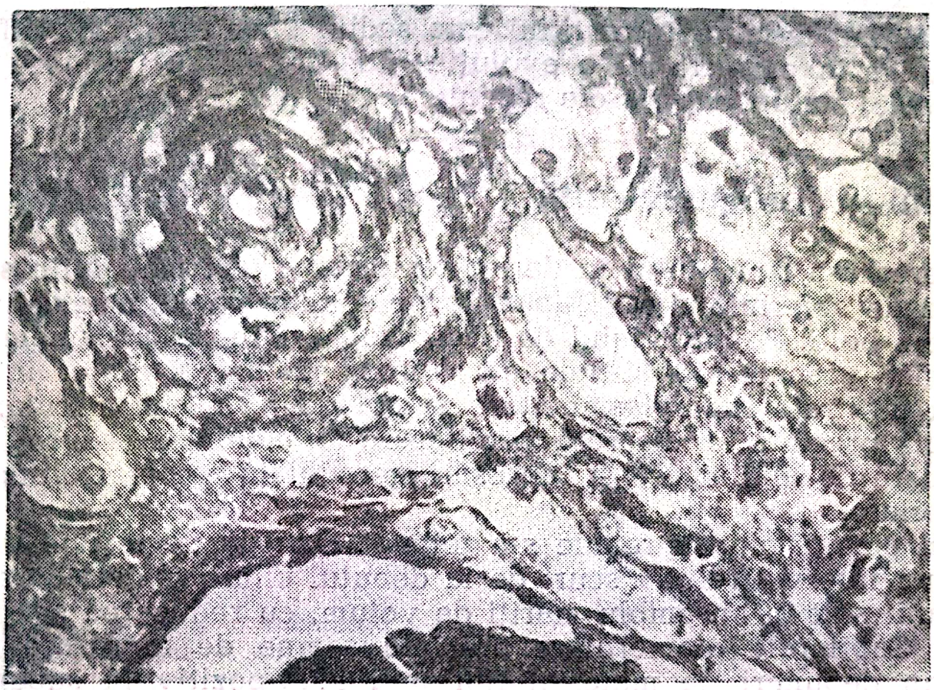


Fig. 162. — Fibroelastoză cu îngroșarea intimei la nivelul arterelor interlobulare (col. HE×200).

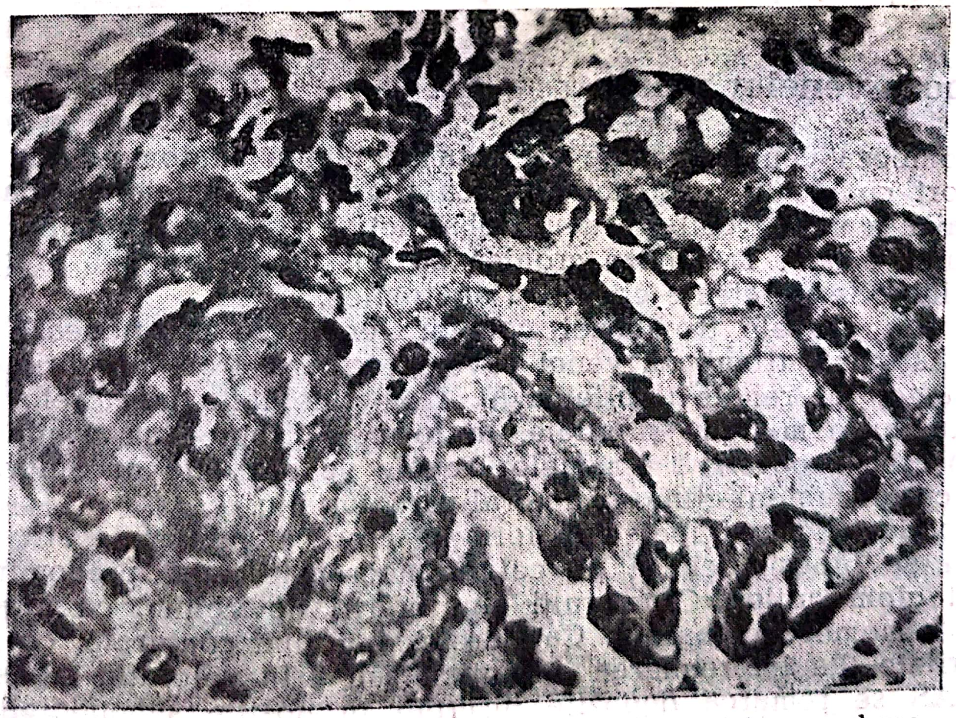


Fig. 163. — Necroză fibrinoidă la nivelul arteriolelor preglomerulare (col. HE×600).

ale epiteliului tubular. Interstiţiul este sediul unor focare de inflamaţie cronică, iar în cazurile cu o evoluţie îndelungată se întîlnesc fibroze cicatriceale, alături de infarcte recente.

Rinichiul în dermatomiozită

Interesarea rinichiului în dermatomiozită a fost mai puţin studiată. Semnele de suferinţă renală apar de obicei tardiv, în fazele finale de evoluţie a bolii. Pe materialul de necroscopie s-au descris unele leziuni nespecifice vasculo-interstiţiale ca: fibroza mediei arterelor interlobulare, cu infiltrate limfoplasmocitare şi colagenizări perivasculare. Unii glomeruli prezintă o discretă proliferare a celulelor mezangiale, cu mici focare de hialinizare şi îngroşări neregulate ale membranelor bazale capilare.

Prin puncţii-biopsii renale s-a relevat apariţia de leziuni glomerulare la un interval relativ scurt de la debutul clinic al dermatomiozitei. Glomerulii sînt în ansamblu măriţi de volum, cu reducerea spaţiului de filtrare. Capilarele glomerulare prezintă semne de îngroşare neregulată, prin depuneri de material fibrinoid PAS-pozitiv în subendoteliu şi spaţiul mezangial. Celulele endoteliale apar tumefiate, obliterînd pe alocuri lumenul capilar. Spaţiile mezangiale sînt lărgite printr-un spor de matrice mezangială neargirofilă, cu o discretă proliferare a celulelor mezangiale. Tubii prezintă diferite grade de distrofie, mergînd pînă la microfocare de necroză epitelială. Arteriolele hilului glomerular sînt îngroşate, prin depuneri de substanţă hialină şi de material mucoid.

Tromboza venelor renale

Tromboza venelor renale prezintă un tablou anatomo-clinic diferit, în raport cu gradul obstrucţiei şi cu timpul de instalare. Consecinţa anatomică a unei tromboze acute obstructive este apariţia unui infarct hemoragic masiv. Tromboza cronică cu obstrucţie gradată, progresivă, determină diferite efecte clinice şi anatomice.

Printre cauzele trombozei venelor renale se menţionează insuficienţa cardiacă, tromboza venei cave inferioare, tromboza primară din unele afecţiuni renale (amiloidoză), tromboflebitele membrelor inferioare, tumorile maligne şi altele. În formele cronice cu debut lent şi trombozarea progresivă a venelor renale se dezvoltă un sindrom nefrotic, cu tot tabloul clinic şi umoral caracteristic.

Modificările histologice în formele cronice, observate atît pe materialul de biopsie, cît şi pe cel de necropsie, apar predominant la nivelul glomerulilor. Glomerulii sînt măriţi de volum, cu îngroşarea difuză a membranei bazale. Capilarele sînt bine conturate, cu normocelularitate. Pe impregnarea argentică sau prin coloraţia albastru alcian-PAS se remarcă depozite discrete în poziţie subendotelială. În microscopia electronică s-au descris depozite nodulare extramembranoase, cu o densitate apropiată de cea a *laminei densa,* şi fuziunea fo-

cală sau difuză a proceselor podocitare. În imunofluorescenţă apar depozite extramembranoase de IgG şi IgM. Tubii prezintă dilatări accentuate şi atrofii, cu îngroşarea membranei bazale tubulare. Apare o disproporţie între gradul de atrofie a tubilor şi îngroşarea capilarelor glomerulare (spre deosebire de nefropatia glomerulară membranoasă). Ţesutul interstiţial este edemaţiat, iar în stadiile mai avansate apare o fibroză fină, cu infiltrat inflamator cronic de intensitate variabilă.

Ghid pentru diagnosticul histopatologic al nefropatiilor vasculare

Hipertensiunea reno-vasculară de origine intrarenală

MO. Arterioscleroza la nivelul arterelor lobare şi arcuate
Îngroşări hialine ale arterelor mici şi arteriole cu proliferare fibroblastică subendotelială
Glomeruli normali şi glomeruli cu îngroşare hialină a capilarelor
Hipercelularitatea şi hipergranularitatea aparatului juxtaglomerular
Atrofii ale tubilor, cu focare de distrofie granulară şi aplatizarea epiteliului
Inflamaţie cronică şi fibroză interstiţială.

Hipertensiunea reno-vasculară de origine extrarenală

MO. Modificări şi îngroşări minime la nivelul arterelor mici şi al arteriolelor intrarenale
Atrofia marcată a tubilor; reducerea în diametru a segmentelor proximale cu un epiteliu cuboidal
Fibroză fină interstiţială
Glomeruli fără modificări

Nefroangioscleroza benignă

MO. Hialinoză subendotelială la nivelul arterelor arcuate şi interlobulare; îngroşarea intimei prin hiperplazia fibrelor conjunctive şi elastice
Arteriolohialinoza arteriolelor aferente, cu extindere la nivelul ghemului glomerular
Numeroşi glomeruli sînt cu aspect normal, iar alţii prezintă îngroşarea capilarelor sau transformarea hialină a ghemului capilar
Manta de material hialin pe faţa internă a capsulei, cu blocarea spaţiului de filtrare
Diferite grade de atrofie tubulară; alţi tubi sînt hipertrofiaţi, cu îngroşarea membranei bazale
Frecvenţi cilindri hialini în lumen cu aspect pseudotiroidian
Fibroză fină în interstiţiu, cu infiltrat inflamator cronic periglomerular sau difuz

Nefroangioscleroza malignă

MO. Necroze fibrinoide segmentare sau totale ale ghemului capilar glomerular într-un număr relativ mic de glomeruli
Proliferarea celulelor endo- şi extracapilare
Rari glomeruli sclerohialinizaţi
Un mare număr de glomeruli au aspect normal
Necroză fibrinoidă la nivelul arteriolelor aferente, care se continuă în ghemul capilar glomerular
Hialinizarea şi colagenizarea în straturi concentrice a intimei arterelor interlobulare
Necroze fibrinoide în porţiunea terminală a arterelor interlobulare
Tubii sînt dilataţi, cu epiteliul turtit, cu cilindri hialini în lumen; alţii — atrofiaţi
Fibroză fină interstiţială cu infiltrat inflamator cronic subcapsular

Nefropatia din periarterita nodoasă

MO. *Tipul vascular:* focare de necroză fibrinoidă circumferenţială la nivelul arterelor arcuate şi interlobulare, cu infiltrat inflamator în grosimea peretelui; trombi obstructivi
În stadiile cronice sau în curs de vindecare apar aspecte de organizare fibrocolagenă a peretelui şi trombilor, cu persistenţa unui infiltrat inflamator cronic

Tipul glomerular: necroze fibrinoide intraglomerulare, cu caracter segmentar sau difuz; proliferarea celulelor endo- și extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale; depozite neregulate de fibrină, situate subendotelial
Alți glomeruli sînt hialinizați

IF. Derivați ai fibrinogenului la nivelul glomerulilor

MO. Atrofia segmentelor tubulare proximale
Infiltrat limfoplasmocitar și eozinofil în interstițiu

Rinichiul din sclerodermie

MO. Hiperelastoză, cu distrofie mucoidă a intimei la nivelul arterelor inter- și intralobulare
Necroze fibrinoide la nivelul arteriolelor aferente
Leziuni focale sau difuze la nivelul glomerulilor de tip membranos și proliferativ; îngroșarea capilarelor glomerulare, cu aspect de *„wire-loop"*; trombi intracapilari; focare de necroză fibrinoidă în porțiunea hilului glomerular
Diferite grade de atrofie sau necroze focale ale segmentelor tubulare proximale
Focare de inflamație cronică interstițială; fibroze cicatriceale, alături de infarcte recente, în cazurile cu o evoluție îndelungată

IF. Depozite de fibrinogen la nivelul vaselor

Rinichiul în granulomatoza Wegener

MO. Leziuni de angeită necrotizantă la nivelul arterelor interlobulare și al arteriolelor aferente, cu interesarea concomitentă și a venelor mici și mari intrarenale
Focare de necroză fibrinoidă la nivelul glomerulilor; proliferarea celulelor endocapilare; extinderea, uneori, a leziunilor la nivelul spațiului Bowman
Inflamație granulomatoasă în interstițiu, cu focare de scleroză și necroză hemoragică

Tromboza venelor renale

MO. Hipertrofia glomerulilor, cu îngroșarea difuză a capilarelor
Depozite discrete subepiteliale PAS-pozitive
Atrofii tubulare cu îngroșarea membranei bazale tubulare
Edem interstițial cu fibroză fină și infiltrat inflamator cronic de intensități variabile

ME. Depozite nodulare extramembranoase și fuziunea proceselor podocitare

IF. Depozite extramembranoase de IgG și IgM

BIBLIOGRAFIE

Calvert, R. J., Owen, T. K. — True scleroderma Kidney, Lancet, 1956, **II**, 19.

Conte, I. I., Fournier, G. J. — Hypertension arterielle rénovasculaire, Rev. Méd. Toulouse, 1976, **12**, 279.

Conte, I. I., Delsal, J., Conte, M. — Insuffisance rénale aiguë et coagulation intravasculaire. In: „Actualité Néphrol. Hôp. Necker", Flammarion et Cie, Paris, 1973, p. 201.

Cornog, J. L., Rawson, A. J., Karp, L. A., Arvan, D. A. — Immunofluorescent and Ultrastructural Study of the Renal Glomerulus in Renal Vein Thrombosis, Lab. Invest., 1970, **22**, 101.

D'Angelo, W. A., Fries, J. F., Masi, A. J., Sulman, L. E. — Pathologic Observations in Systemic Sclerosis (sclerodermia), Amer. J. Med., 1969, **46**, 428.

Deshayes, P., Fillastre, I. P., Dubois, D., Deplech, A., Durand, P. J., Rogez, J. P. — La ponction biopsie rénale dans un cas de périartérite noueuse, Nouv. Presse méd., 1973, **2**, 3 122.

Duffy, J. L., Letteri, J., Cinque, T., Hsu, P. P., Molho, L., Churg, J. — Renal Vein Thrombosis and the Nephrotic Syndrome. Report of the Cases with Successful Treatment of One, Amer. J. Med., 1973, **54**, 663.

Fournier, A. — Diagnostic de l'hypertension réno-vasculaire, Presse méd., 1971, **79**, 899.

Fournier, A. — L'hypertension réno-vasculaire en pratique courante. Médication de diverses investigations, diagnostiques et pronostiques, Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 751.
Germuth, F. G. Jr., Pollak, A. P. — Immune Complex Disease. III. The Granulomatous Manifestation, Johns Hopk. Hosp. Bull., 1967, 121, 254.
Gocke, D. J., Hsu, K., Morgan, C., Bompardieri, S., Lockshin, M., Christian, C. L. — Polyarteritis and the Australia Antigen, a New Association, Lancet, 1970, II, 1 149.
Godeau, P., Sicard, D., Herraman, G., Imbert, I. C., Ghozolan, R. — Aspects nosologiques et évolutifs de la périartérite noueuse (à propos de 25 cas), Ann. Med. intern. (Fenn)., 1972, 123, 967.
Harrison, E. G. — Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension, Proc. Mayo Clin., 1971, 46, 161.
Hirbec, G., Robin, M., Gouygou. Ch., Lagrue, G., Fournier, A. — Syndrome de Wegener avec atteinte rénale. Considérations histologiques, thérapeutiques et immunopathologiques, Sem. Hôp. Paris, 1974, 40, 531.
Hyman, L. R., Wagnild, J. P., Beirne, G. J., Burkholder, P. M. — Immunoglobulin. A. Distribution in Glomerular Disease: Analysis of Immunofluorescence Localization and Pathologic Significance. Kidney Int., 1973, 6, 397.
McCarthy, L. J., Titus, J. L., Daugherty, G. W. — Bilateral Renal Vein Thrombosis and the Nephrotic Syndrome in Adults, Ann. intern. Med., 1963, 58, 837.
Patalano, V. J., Sommers, S. C. — Biopsy Diagnosis of Periarteritis Nodosa. Glomerulonephritis and Renal Arteriolitis as Aids, Arch. Path., 1961, 72, 1.
Pollack, V. E., Kanter, A., Zaltzman, S. — Renal Vein Thrombosis, Postgrad. Med., 1966, 17, 282.
Rich, A. R., Gregory, G. E. — Experimental Demonstration That Periarteritis Nodosa is a Manifestation of Hypersensitivity, Bull. Johns Hopk. Hosp., 1953, 72, 65.
Schwartz, M.M., Lewis, J. E. — Immunopathology of the Nephrotic Syndrome Associated with Renal Vein Thrombosis, Amer. J. Med., 1975, 4, 735.
Spach, M. O., Imbs, J. L., Schwartz, J. — Néphroangiosclérose maligne. Évolution et traitement, Nouv. Presse méd., 1972, 1, 2 103.
Sraer, J. D., Morel-Menager, L. — Les insuffisances rénales aiguës d'origine vasculaire, Étude de 25 cas, J. Urol. Néphrol., 1972, 78, 317.
Suc, I. M. — Hypertension artérielle maligne, Nouv. Presse méd., 1975, 4, 735.
Thoenes, W., Anders, D., Gekle. D. — Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom und chronische Nierenvenenthrombose, Klin. Wschr., 1971, 49, 1 323.
Trepo, C. — Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse, Nouv. Presse méd., 1972, 1, 1 879.
Ursea, N., Ionescu-Târgovişte, C. — Hipertensiune de origine renală, Editura Medicală, Bucureşti, 1971.
Winkelmann, R. K. — Classification and Pathogenesis of Sclerodermia, Proc. Mayo Clin. (Symposium on Scleroderma), 1971, 4—6, 83.
Woods, J. W., Williams, T. E. — Hypertension due to Renal Vascular Disease, Renal Infarction, Renal Cortical Necrosis. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), Little Brown & Co., Boston, 1971, p. 769.
Zosin, C. — Sindromul hipertensiunii arteriale maligne, Med. internă (Buc.), 1961, 13, 1.
Zosin, C., Mănescu, N., Schwartzkopf, A. — Sindromul hipertensiunii arteriale maligne şi pielonefrita, Med. internă (Buc.), 1963, 15, 1 301.
Zosin, C. — Hipertensiunea arterială provocată de leziunile arterelor renale, Med. internă (Buc.), 1964, 16, 547.

Nefropatii neîncadrate

Nefropatia endemică balcanică

Nefropatia endemică balcanică (NEB) este o afecţiune renală cronică aparent primitivă, cu un caracter endemic, familial, strict legată de anumite zone geografice din R.P. Bulgaria, R.S.F. Iugoslavia şi R.S. România, zone situate în jurul Dunării şi afluenţilor ei. Boala are o evoluţie îndelungată, apreciată între 10 şi 15 ani, cu un prognostic sever, manifestîndu-se printr-o insuficienţă renală cronică mult timp tolerată, în general fără edeme şi hipertensiune arterială, iar în stadiile finale, printr-o atrofie marcată bilaterală a rinichilor. Etiologia este neprecizată, iar diagnosticul diferenţial cu alte nefropatii cronice cunoscute este dificil. Grupele de vîrstă cele mai afectate sînt între a 3-a şi a 6-a decadă de viaţă, cu o frecvenţă mai mare la sexul feminin.

Caracterul familial este atestat prin apariţia de îmbolnăviri şi decese în sînul aceloraşi familii din satele endemice. Au fost dovedite îmbolnăviri prin coabitare atît prin cazurile provenite din import în familii cu nefrită endemică, cît şi prin cazurile care, părăsind familia şi localitatea la vîrste tinere, n-au mai contractat boala.

Manifestările clinice generale ale NEB sînt puţin specifice pentru diagnosticul diferenţial cu alte nefropatii. Debutul este insidios, fără un episod acut, cu o simptomatologie săracă. În stadiul clinic manifest, tulburările pe care le acuză majoritatea bolnavilor sînt: dureri surde în regiunea lombară (lombalgii), astenie, cefalee, inapetenţă, pierdere în greutate. Se remarcă o coloraţie galben-teroasă a tegumentelor, mai ales pe faţă şi membre, şi care se accentuează pe măsură ce boala avansează. Dintre semnele biologice precoce şi constant întîlnite în evoluţia nefritei endemice sînt de menţionat proteinuria şi anemia. Proteinuria este moderată (rareori poate depăşi valori peste 2 g/24 de ore), prezentînd uneori fracţiuni proteice care nu sînt semnalate în alte proteinurii. Modul de excreţie este de tip mixt, glomerulo-tubular. Anemia de tip normo- sau hipocrom este mai pronunţată în perioada de stare a bolii şi creşte

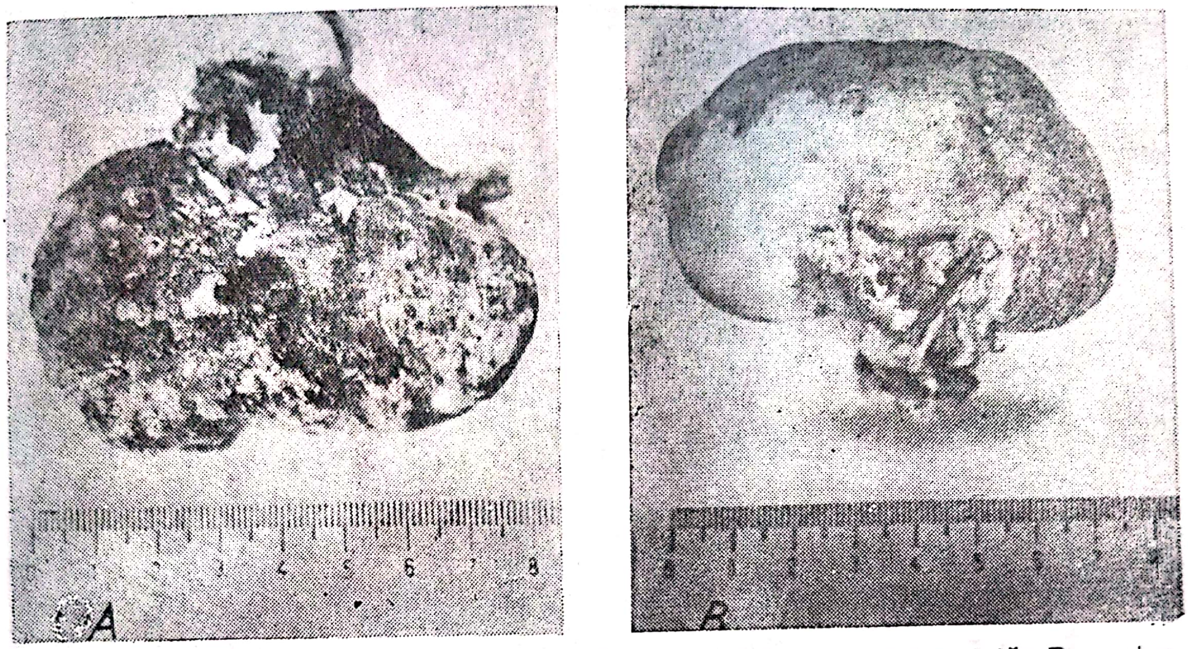


Fig. 164. *A* — atrofie severă a parenchimului renal cu suprafaţă boselată; *B* — atrofie severă a parenchimului renal cu suprafaţă netedă.

în intensitate în raport cu gradul de retenţie azotată. Ureea sanguină este crescută la marea majoritate a bolnavilor, marcînd evoluţia spre o insuficienţă renală cronică. O caracteristică a bolii o constituie lipsa hipertensiunii arteriale şi a edemelor.

Morfologic, în stadiile avansate ale bolii, rinichii prezintă o atrofie severă bilaterală (între 20 şi 60 g fiecare rinichi), cu două aspecte ale suprafeţei: netedă şi boselată (fig. 164 A, B). Varietatea netedă este cea mai frecvent întîlnită. Pe secţiune, atrofia apare mai pronunţată la nivelul corticalei, a cărei grosime nu depăşeşte 1 mm, iar în unele zone este complet dispărută, capsula fiind în contact direct cu medulara (zone de decorticare).

Histologic, apare o interesare în grade variate a tuturor componentelor parenchimului renal. Glomerulii din zona superficială a corticalei prezintă o hialinizare extremă (fig. 165 A, B), fiind transformaţi în adevăraţi globi hialini, izolaţi sau confluenţi, dispuşi în benzi subcapsulare sau în focare triunghiulare, cu vîrful spre medulară. În stratul cortical profund (fig. 166)., se întîlnesc diferite tipuri de leziuni glomerulare, alături de glomeruli normali sau cvasinormali: glomerulită proliferativ-mezangială, glomerulită lobulară, glomerulită membranoproliferativă şi membranohialină. Leziunile glomerulare au un caracter difuz sau segmentar.

În unele cazuri se întîlneşte o atrofie extremă a ghemului capilar, spaţiul de filtrare, mult lărgit, fiind plin cu un material omogen eozinofil PAS-pozitiv (aspect asemănător cu cel din nefrita cronică prin radiaţii). În imunofluorescenţă apar depuneri granulare de IgG de-a lun-

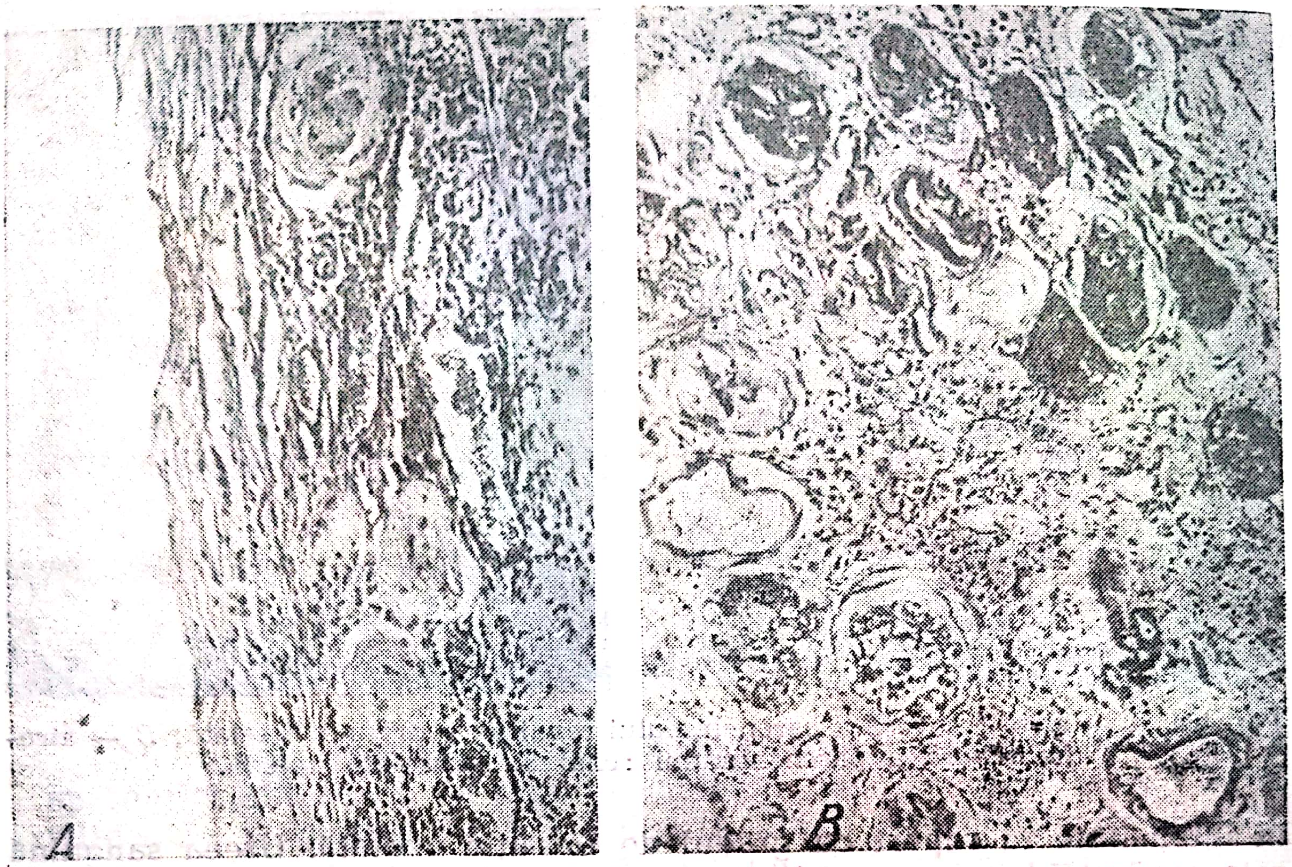


Fig. 165. A — îngroșarea fibroasă a capsulei, cu hialinizarea glomerulilor subcapsulari (col. HE×100); *B* — hialinizări complete ale glomerulilor în stratul cortical superficial (col. HE×100).

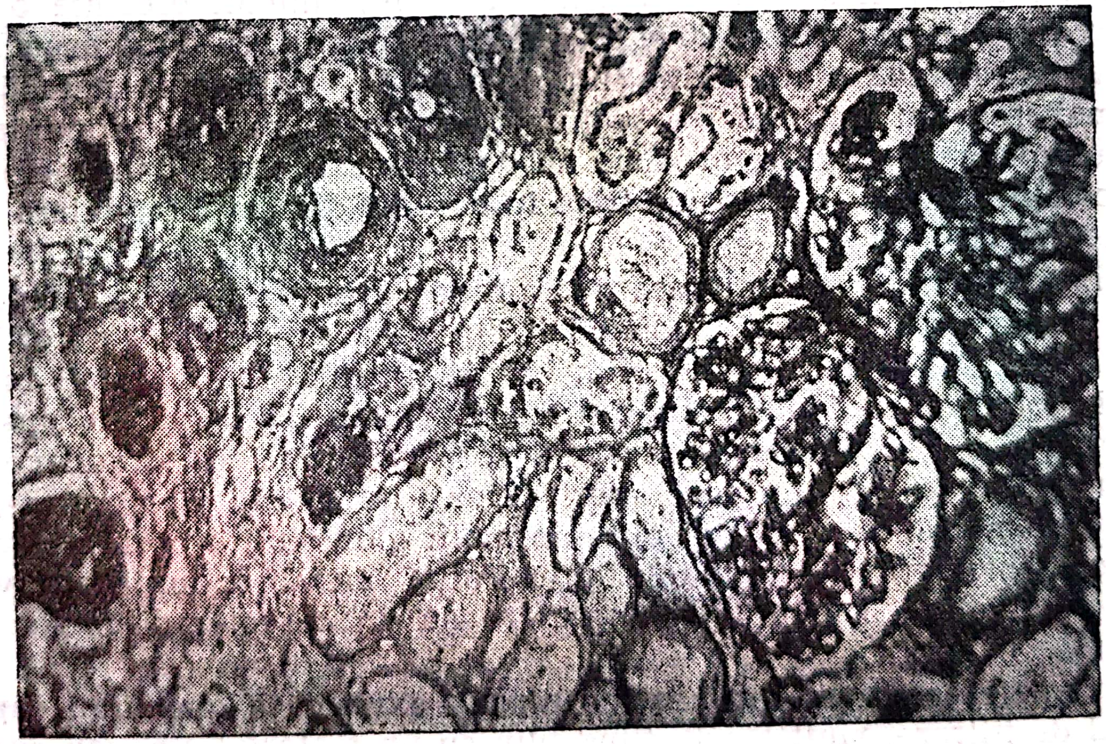


Fig. 166. — Persistența glomerulilor cu aspect cvasinormal în stratul cortical profund, cu hialinizarea vaselor mici interlobulare (col. HE×200).

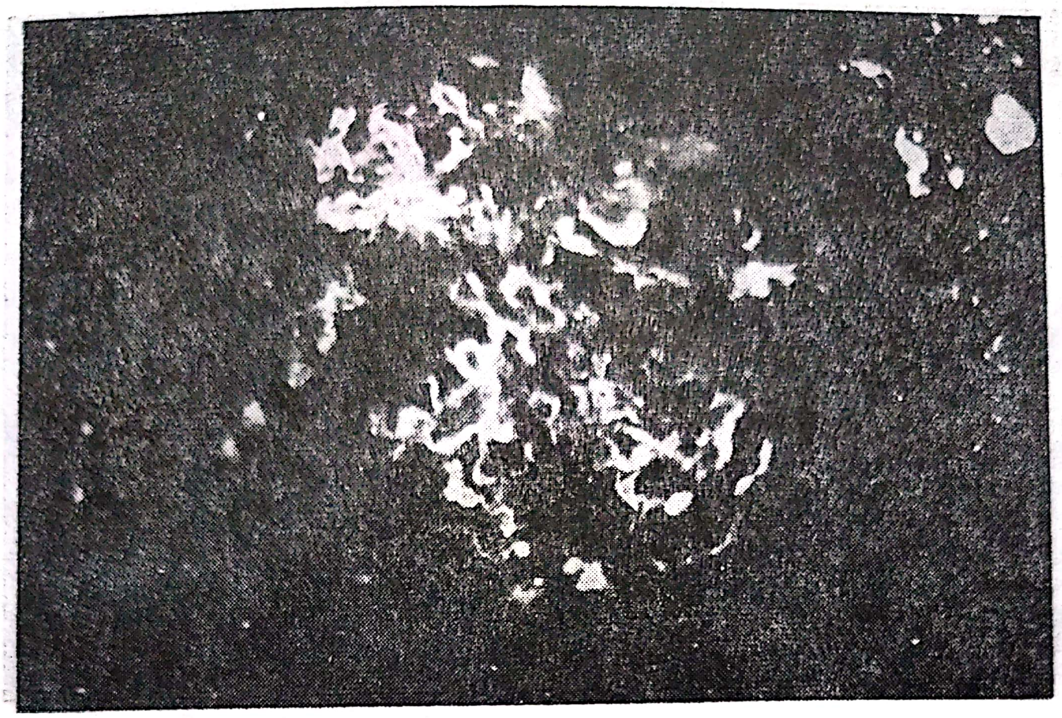


Fig. 167. — Depuneri granulare de IgG de-a lungul capilarelor glomerulare (imunofluorescență×400).

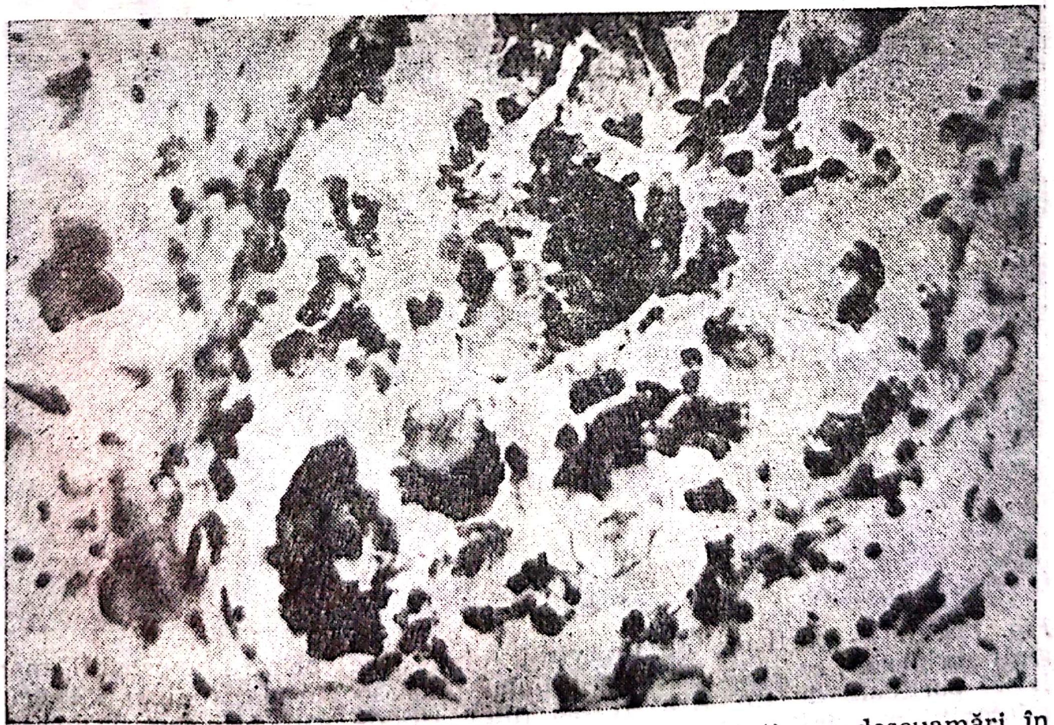


Fig. 168. — Necroze întinse la nivelul tubilor restanți, cu descuamări în lumen și frecvente cristale de oxalați de calciu și de urați (col. HE×400).

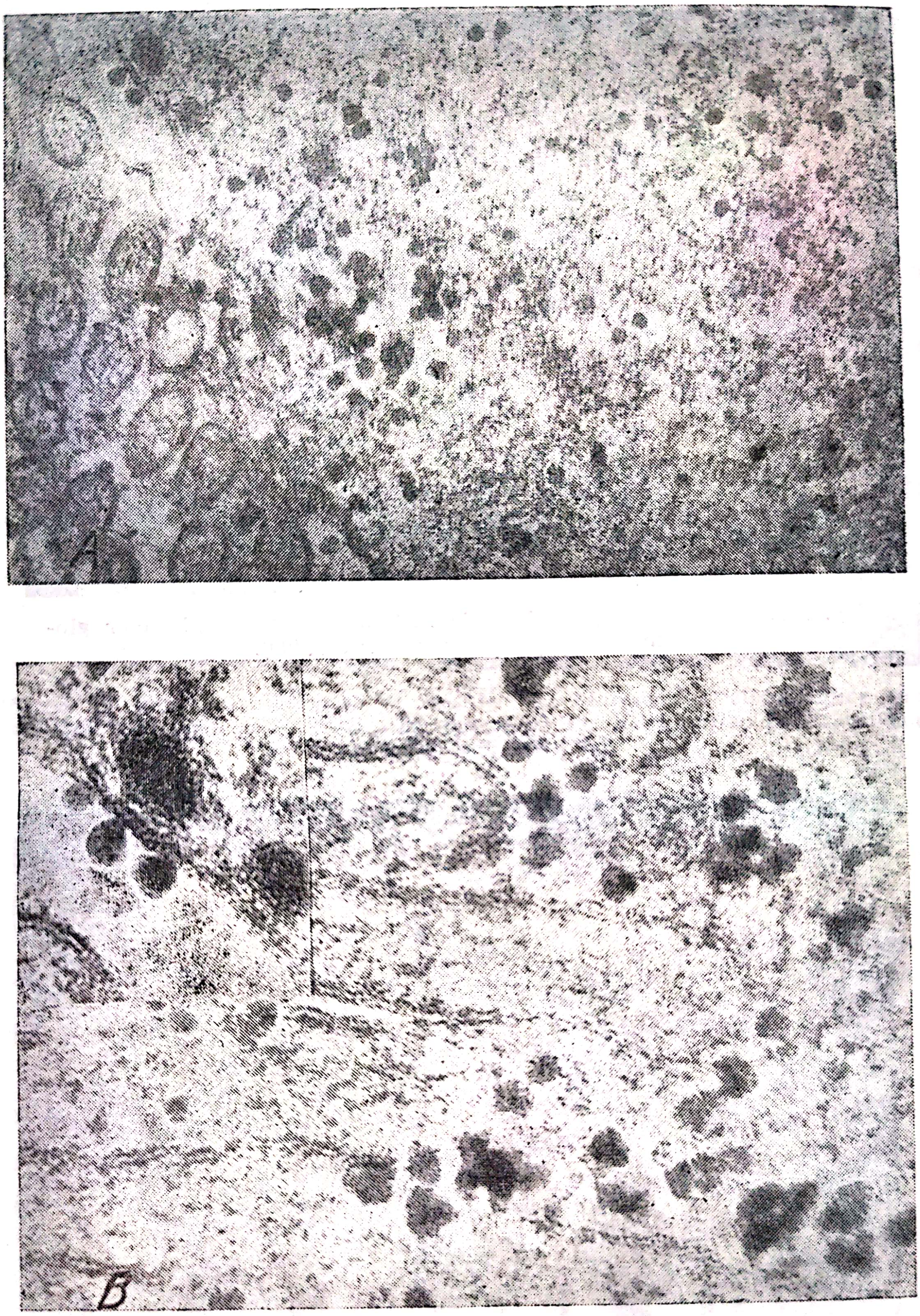


Fig. 169. A — particule de tip viral *(virus like)* printre microvilii marginii „în perie", ca şi în lumenul tubular (mcroscopie electronică; ×40 000); B — particule de tip viral *(virus like)*, izolate sau în grupuri, printre microvilii marginii „în perie", unele cu tendinţă de eliminare la nivelul polului urinar (× 95 000).

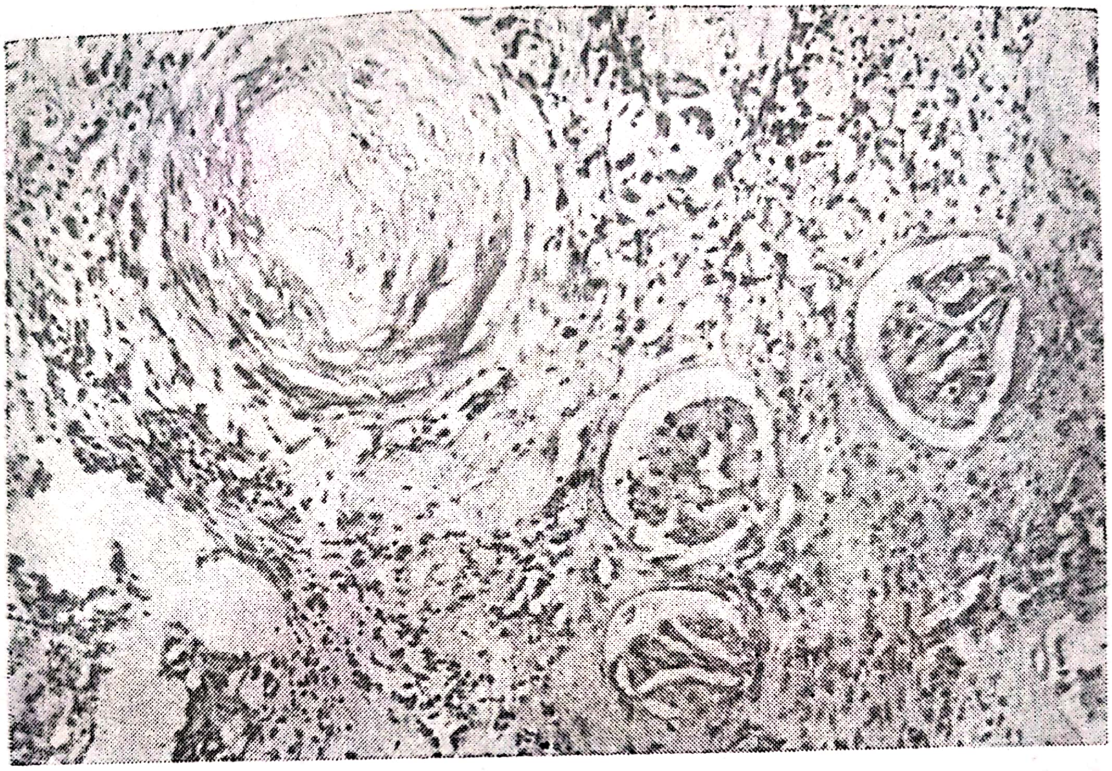


Fig. 170. — Fibroză difuză interstițială mai accentuată în corticală, cu discret infiltrat limfoplasmocitar (col. HE×200).

gul capilarelor glomerulare (fig. 167). Tubii prezintă o marcată dezorganizare structurală. Segmentele tubulare corespunzătoare glomerulilor hialinizați sînt atrofiate sau complet dispărute, fiind conturate de membranele bazale îngroșate, PAS-pozitive. Tubii distali și colectori restanți sînt sediul unor leziuni degenerative care merg pînă la necroze întinse ale epiteliului tubular (fig. 168). Materialul necrotic descuamat în lumenul tubilor include frecvente cristale de urați și oxalați de calciu, hematii dezintegrate. Aceste modificări alternează cu frecvente regenerări ale epiteliului necrozat și dilatări ale tubilor. Leziunile tubulare active (necrozele epiteliale) sînt prezente pînă în stadiile cele mai avansate ale bolii.

În procesul de atrofie și dilatare tubulară, un rol important îl are fibroza interstițială, stenozantă, peritubulară. În microscopia electronică, L. Georgescu și colab. evidențiază, la nivelul epiteliului tubular, particule de tip viral *(virus like)* de cca 30—35 mμ, de formă rotundă sau ovalară, cu un centru electronodens, extrem de numeroase printre microvilii marginii „în perie", ca și în lumenul tubular, sugerînd o eliminare înspre polul urinar al celulelor (fig. 169 A, B). Apostolov descrie, în citoplasma celulelor nefronului, particule virale între 80 și 200 μ, caracteristice coronavirusului.

Interstițiul este sediul unei fibroze difuze masive, populate cu infiltrat celular limfomonocitar de intensități variabile. Fibroza este mai accentuată în zona corticală superficială și la nivelul piramidelor (fig. 170 și 171). În stratul cortical profund țesutul fibros scade în intensitate, fiind dispus mai ales în jurul nefronilor restanți. Vasele intrare-



Fig. 171. — Marcată hiperplazie difuză a fibrelor de colagen la nivelul interstițiului (microscopie electronică; × 10 465).

nale de toate calibrele prezintă îngroşări sclerohialine, deformări şi spiralări impuse de fibroza interstiţială şi atrofia parenchimului renal. Capsula fibroasă şi adipoasă este străbătută de o bogată reţea microvasculară, care realizează numeroase circuite colaterale şi anastomotice cu vasele interlobulare. Modificările pielocaliceale sînt nesemnificative, iar asocierea menţionată de numeroşi autori a nefritei endemice cu tumori benigne şi maligne ale căilor urinare este inconstantă. Leziunile complexe de nefrită endemică — ca: atrofia severă a parenchimului renal, fibroza difuză interstiţială, leziunile degenerative şi necrotice ale tubilor, regenerările epiteliale, dezorganizarea microcirculaţiei intrarenale — realizează în ansamblul lor tabloul unei „ciroze renale", cu o etiologie şi patogeneză obscure.

În *etiologia NEB* s-au pus în discuţie numeroase ipoteze: infecţioasă, toxică, carenţială, imunologică, genetică, rolul radiaţiilor ionizante, al factorilor de mediu şi altele.

Intervenţia factorului infecţios a fost sugerată în primul rînd, dat fiind o serie de particularităţi epidemiologice şi clinice ale bolii. Pe măsura aprofundării investigaţiilor, rolul factorului infecţios (microbian, micotic) a fost infirmat.

Perioada lungă de incubaţie a bolii la adulţi, în sînul aceloraşi familii, a sugerat faptul că NEB ar putea fi o manifestare tardivă a unei viroze contractate în copilărie, prin aşa-zişii „viruşi familiali" cantonaţi în unele familii. Încercările de a izola un agent viral de la bolnavii suspecţi de NEB, prin inoculări în culturi celulare, ca şi de la presupuşii vectori sînt încă neconcludente. Evidenţierea în epiteliul tubular a unor particule de „tip viral" (în unele cazuri de NRB) sugerează, totuşi, rolul posibil al unei infecţii virale latente în etiologia acestei boli.

Posibilitatea unei intoxicaţii lente cu anumiţi agenţi toxici din apă, sol, alimente a fost susţinută de diferiţi autori. Numeroase investigaţii au urmărit determinarea, în mediul înconjurător şi în ţesuturile bolnavilor decedaţi de NEB, conţinutul în microelemente şi în substanţe din sfera metalelor grele (plumb, zinc, cupru, aluminiu, magneziu, siliciu, nichel, crom şi altele). Aceste substanţe, sub forma de combinaţii diverse, pot avea o acţiune directă sau indirectă de natură toxică asupra parenchimului renal. Un argument morfologic îl constituie prezenţa leziunilor degenerative şi necrotice ale epiteliului tubular în rinichiul atrofic din stadiile avansate de boală. Deşi ipoteza unei nefropatii toxice tubulare cu evoluţie cronică rămîne în atenţia cercetătorilor, determinările efectuate pînă în prezent n-au dus la rezultate concludente.

În rinichiul bolnavilor de NEB, L. Georgescu şi colab. au scos în evidenţă, cu ajutorul microanalizatorului laser, o creştere la nivelul parenchimului renal a conţinutului unor microelemente (Pb, Mg, Fe, Cu) într-o proporţie de 16—60% faţă de rinichii-martor.

Radiaţiile ionizante şi microelementele radioactive (uraniu, thoriu, cadmiu) au fost de la început suspectate în geneza nefritei endemice. Morfologic, există unele asemănări între leziunile renale din NEB şi cele din nefrita cronică prin radiaţii. Determinările efectuate în zonele

endemice nu au evidenţiat o concentraţie crescută de material radioactiv în apă, sol, vegetaţie. Ipoteza este infirmată şi de faptul că în zonele de exploatare a minereului radioactiv nu se întîlnesc cazuri de nefrită endemică. O serie de date bazate pe tipul modificărilor cromozomiale sugerează intervenţia unui factor etiologic particular, care perturbează materialul genetic (factor de iradiere, chimic, virotic, eredofamilial).

În majoritatea cazurilor de nefrită endemică s-a găsit o scădere a activităţii complementului seric, ca şi prezenţa unor depozite de imunoglobuline de-a lungul capilarelor glomerulare, fapt care sugerează rolul unor mecanisme imunologice în patogeneza bolii. Diverse cercetări experimentale au încercat să precizeze etiologia nefritei endemice, utilizînd produse biologice provenite de la bolnavi (ser, urină) şi materiale diverse (apă, vegetale) din zonele afectate. Rezultatele publicate de diverşi autori, cel puţin după materialul iconografic prezentat, sînt neconcludente.

Din investigaţiile efectuate pînă în prezent se desprinde concluzia că, dacă particularităţile clinice, epidemiologice şi morfologice ale bolii sînt în mare parte conturate, etiologia rămîne încă de domeniul ipotezelor.

Ansamblul cercetărilor pledează în favoarea unei etiologii virale persistente şi imunologice, care ar determina remanierile structurale progresive ale parenchimului renal de tipul unei ciroze renale atrofice.

BIBLIOGRAFIE

Apostolov, K., Spasik, P., Bojanic, P. — Lancet, 1975, II, 1 271.

Aximescu, M. — Asupra unor aspecte de ordin familial în nefropatia endemică, Consf. „Nefropatia endemică", Drobeta-Turnu Severin, 1970.

Bruckner, I. — Le problème du diagnostic de la néphropathie endémique, Arch. Un. Balk., 1967, 5, 565.

Bruckner, I., Lazarescu, R. — Problemele nefropatiei endemice, Med. internă (Buc.), 1967, 19, 259.

Bruckner, I., Stoica, G., Şerban, M. — Studies on Urinary Protein. The Balkan Nephritis, Ciba Found. Study Group no. 30, J. & A. Churchill, Londra, 1967, p. 84.

Bulic, F. — Cîteva reflecţii privind problema etiologiei şi patogeniei nefropatiei endemice, Med. internă (Buc.), 1967, 19, 227.

Crăciun, E., Georgescu, L., Roşculescu, I. — Morphologic Observations Concerning the Endemic Nephropathy, Int. Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1965, p. 87.

Danilovič, V. — Investigations on the Etiology of Endemic Nephropathy, 2nd Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1972, p. 134.

Georgescu, L. — Pathologic Aspects of Endemic Nephropathy, Int. Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1965, p. 105.

Georgescu, L. — Aspecte anatomopatologice ale nefritei endemice în regiunea Banat, Med. internă (Buc.), 1967, 19, 301.

Georgescu, L., Litvac, B., Mănescu, N., Petrovici, A., Schwartzkopf, A., Zosin, C. — Particules virales dans le rein de la néphropathie endémique balkanique, Sem. Hôp., Paris, 1970, 46, 3 526.

Georgescu, L., Zosin, C., Mănescu, N., Diosi, P., Nogy, I. — Aspects structuraux des données actuelles concernant l'étiologie de la néphropathie balkanique, 13ème Couns. Int. Actualités en médecine, Timişoara, aprilie, 1976.

Georgescu, L., Litvac, B., Diosi, P., Palavosin Livia, Herzog Georgeta — Virus in Endemic (Balkan) Nephropathy, Lancet, 1976, II, 1 086.

Georgiev, D., Dimitrov, Ts. — A Study of Endemic Nephropathy in the Village of Bistretz, Vratza district., Int. Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1965, p. 245.
Georgieva, T. — A Study of the Family Incidence of Endemic Nephropathy in the Village of Bistretz, 2nd Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1972, p. 153.
Gluhovschi, N. — Contribuţii la studiul nefropatiei endemice, Teză, Timişoara, 1973.
Goon, J. A., Vasiljevic, M., Popovic, N. — Studiul nefropatiei endemice în Bosnia, M e d. i n t e r n ă (B u c.), 1967, 19, 281.
Moraru, I., Lenkei, R., Melencu, N., Pasăre, G., Iacob, V. — Autoimmune Phenomena in Balkan Nephropathy, 2nd Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1970, p. 188.
Ţonea, T. — Relationships between the Concentration of Some Metals in the Drinking Water and the Morbidity of Endemic Nephritis in West Oltenia, 2nd Symp. Endem. Nephr., Sofia, 1972, p. 154.
Trandafirescu Virginia — Aspecte de imunofluorescenţă în nefropatiile glomerulare, Teză, Timişoara, 1974.
Zosin, C. — Sindromul clinic şi biologic al nefropatiei endemice balcanice, M e d. i n t e r n ă (B u c.), 1967, 19, 269.

Nefrita cronică prin radiaţii

(nefroscleroza, nefroza sclerozantă)

Nefrita cronică prin radiaţii reprezintă urmarea unor episoade de nefrită acută prin iradiaţii sau a unor expuneri îndelungate, fără antecedente de nefrită acută. Modificările parenchimului renal se dezvoltă progresiv, fiind afectate toate structurile în grade variate, în raport cu durata şi intensitatea expunerii la radiaţii.

Glomerulii prezintă o mare varietate de leziuni — de la glomeruli optic normali pînă la glomeruli complet hialinizaţi — încît diagnosticul diferenţial cu o glomerulonefrită cronică este destul de dificil. Unii glomeruli prezintă aspecte de hipo- sau hipercelularitate endo- şi extracapilară, cu depozite de material hialin în poziţie subepitelială. Depozitele hialine cresc ca volum în spaţiul extracapilar şi în jurul circumferinţei spaţiului de filtrare, antrenînd compresiuni asupra ghemului capilar glomerular. Cu timpul, membrana bazală capilară devine crenelată, îngroşată, fiind înglobată într-o masă de substanţă hialină acelulară, care se colorează PAS-pozitiv. În zonele iradiate mai mult, practic toţi glomerulii sînt sclerozaţi. În rinichii cu o atrofie mai puţin severă, unii glomeruli sînt sediul unor focare de necroză fibrinoidă, prin extinderea leziunilor de arteriolonecroză fibrinoidă de la nivelul hilului glomerular. Leziunile interstiţiale variază ca intensitate în raport cu gradul de atrofie a parenchimului renal. Fibroza interstiţială este constant întîlnită — mai accentuată în zona subcapsulară —, fiind sediul unor focare de calcifiere distrofică. Infiltratul celular limfocitar este moderat şi nu atinge intensitatea celui din pielonefrita cronică. În stadiile mai puţin avansate se remarcă edem interstiţial, cu fibroză fină (fig. 172 A, B).

Tubii prezintă diferite grade de atrofie, în raport cu numărul de glomeruli sclerozaţi. În tubii restanţi apar picături hialine în epiteliu şi cilindri hialini în lumen. Leziunile vasculare sînt constant întîlnite şi mai greu de interpretat la bolnavii cu o hipertensiune arterială supraadăugată. În cazurile de nefrită fără hipertensiune leziunile vascu-

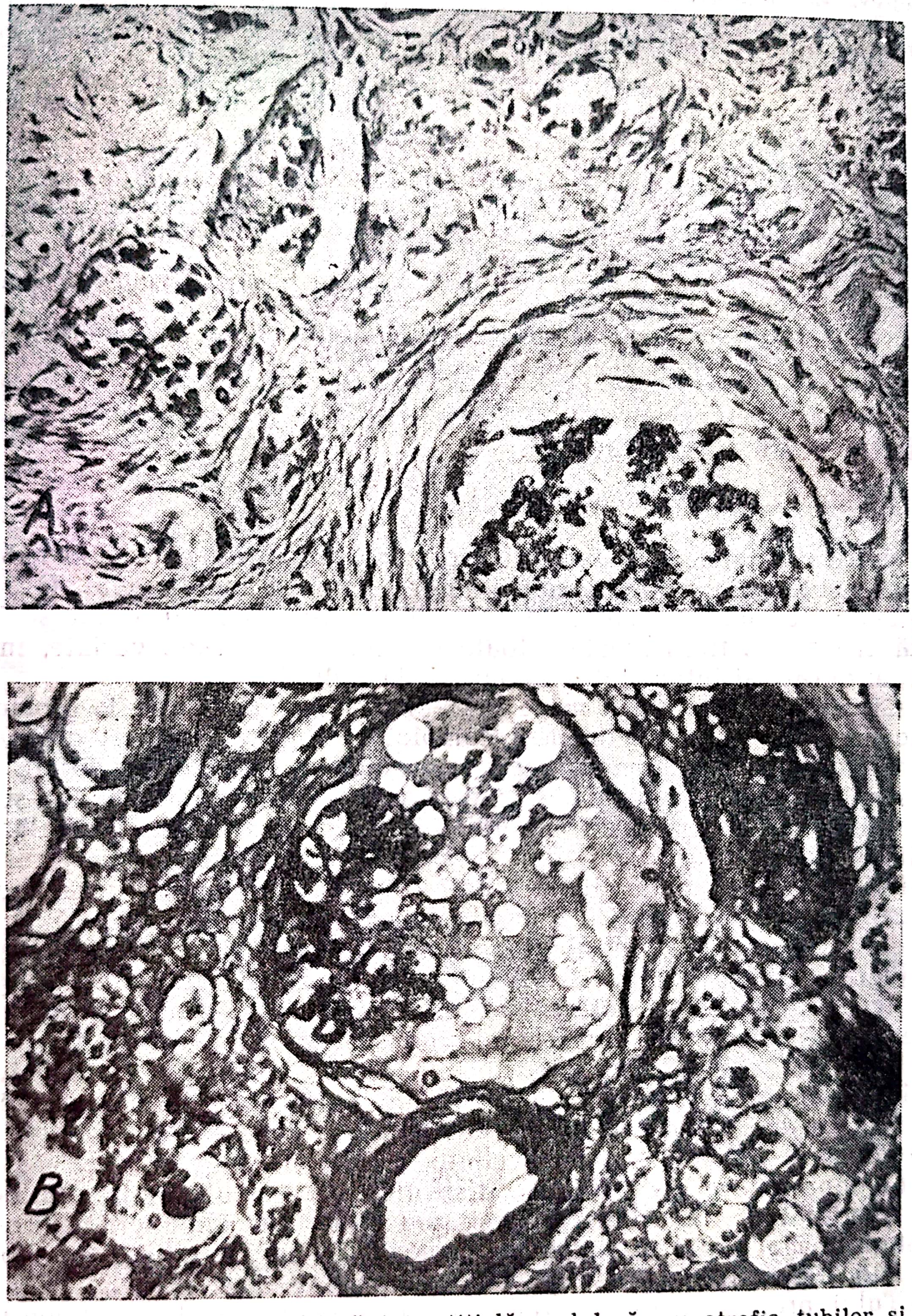


Fig. 172. A — fibroză difuză interstiţială acelulară, cu atrofia tubilor şi scleroza glomerulilor (col. HE×400); *B* — atrofia ghemului capilar, cu lărgirea spaţiului de filtrare, în care există exsudat proteic; hialinoza arterelor interlobulare şi preglomerulare (col. PAS × 400).

lare apar predominant localizate la nivelul arterelor interlobulare și al arteriolelor, fiind mai discrete la nivelul arterelor arcuate și segmentare. Arterele interlobulare mai mari prezintă o îngroșare colagenă inegală a intimei, care nu atinge intensitatea celei din glomerulonefrita cronică sau din faza malignă a hipertensiunii esențiale. În grosimea intimei se pot întîlni, ocazional, celule spumoase, similare celor din hipercolesterolemia experimentală la iepure. Arterele interlobulare de un calibru mai mic și arteriolele prezintă leziuni de distrofie hialină și fibrinoidă, similare celor întîlnite în arterioloscleroza severă din hipertensiunea malignă. Arterele arcuate și segmentele constituie sediul unor focare de fibroză și îngroșare a intimei, mai evidente în rinichiul mic atrofic.

Rinichiul în mielomul multiplu

Interesarea rinichiului în mielomul multiplu este destul de frecventă. Tulburările funcționale și leziunile parenchimului renal sînt provocate de prezența excesivă, în serul bolnavilor, a imunoglobulinelor și eliminarea lor prin urină. Imunoglobulinele produse de celulele plasmocitare reprezintă un amestec heterogen de polipeptide (lanțuri ușoare și grele), fiind descrise ca paraproteine, proteina M, proteine monoclonale. Lanțurile ușoare pot trece bariera glomerulară sub formă de monomeri, formînd proteina zisă Bence-Jones, care, în parte, se elimină prin urină, iar în parte precipită în lumenul tubilor sub formă de cilindri. Ocazional, se pot întîlni în urină fragmente cu lanțuri grele („boala lanțurilor grele").

Manifestările renale cele mai obișnuite din mielomul multiplu sînt proteinuria (care se observă în peste 80% din cazuri) și insuficiența renală cronică progresivă.

Biopsia renală, alături de explorările funcționale, poate să stabilească participarea renală în cursul mielomului multiplu.

Histologic, modificările cele mai semnificative apar la nivelul sistemului tubular. În lumenul tubilor distali și colectori se găsesc cilindri eozinofili, omogeni, foarte denși și foarte lungi, cu o stratificare concentrică și cu o porțiune centrală de culoare albăstruie, care sugerează prezența unor precipitate de calciu. Alți cilindri au un aspect fin granular, mai puțin omogen. În vecinătatea cilindrilor, epiteliul tubular este turtit, degenerat sau formează sinciții, care amintesc celulele gigante de corp străin. Reacțiile sincițiale sînt pe alocuri foarte intense, delimitînd complet cilindri. Infiltratul de polimorfonucleare în vecinătatea cilindrilor apare inconstant și poate să reprezinte o reacție iritativă locală sau o infecție asociată. Alte segmente tubulare apar dilatate, creînd aspectul unei hidronefroze intrarenale. În cazurile severe se produc marcate atrofii tubulare, mergînd pînă la completa lor dispariție. Focare de hialinizare se pot întîlni în tubii atrofiați și, inconstant, cristale aciculare în epiteliul tubului contort proximal (apar mai evidente pe colorația tricrom Masson).

În formele de mielom complicate cu o amiloidoză, pe colorațiile specifice pentru amiloid (violet de metil) se observă depuneri de substanță amiloidă la nivelul membranei bazale a tubilor (mai ales în medulară) și în cilindri laminați din tubi. În microscopia optică glomerulii apar de aspect normal sau cu leziuni minime (îngroșări discrete ale peretelui capilar și ale zonelor centrolobulare). În microscopia electronică, în citoplasma celulelor podocitare se evidențiază vacuole mari, cu fuziunea proceselor podocitare și îngroșarea membranei bazale capilare.

Țesutul interstițial prezintă o fibroză fină, de obicei însoțită de un infiltrat limfocitar și, uneori, de focare de calcifiere. În unele cazuri se pot observa infiltrate nodulare de celule plasmocitare relativ imature și care ar reprezenta determinarea renală a procesului mielomatos difuz. Arterele, arteriolele prezintă diferite grade de îngroșare și hialinizare, iar uneori depuneri de amiloid.

Rinichiul în macroglobulinemia Waldenström

Aspecte anatomo-clinice renale întîlnite în mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemie și disglobulinemiile atipice au fost grupate de unii autori sub denumirea de „rinichi disglobulinemic", avînd ca o manifestare caracteristică prezența de globuline anormale în plasmă.

Macroglobulinemia Waldenström determină manifestări renale mai rare și mai discrete decît mielomul multiplu.

Histologic, se găsesc modificări structurale de diferite grade și intensitate atît la nivelul glomerulilor, cît și la nivelul componentelor tubulo-interstițiale. Glomerulii conțin coagulate eozinofile PAS-pozitive în lumenul capilarelor, cu îngroșarea membranei bazale și a spațiului mezangial. Tubii prezintă diferite grade de atrofie, cu rari cilindri în lumen, asemănători cu cei din mielomul multiplu. Reacțiile sincițiale ale epiteliului tubular, caracteristice pentru mielom, sînt rare în aceste cazuri. Interstițiul este populat cu un infiltrat limfoplasmocitar de intensitate variabilă și predominant în corticală.

Nefropatia gutoasă

(„rinichiul gutos")

Guta produce, cu timpul, alterări ale parenchimului renal, înglobate sub denumirea de „rinichiul gutos". Leziunile în rinichiul gutos prezintă un tablou complex, cu interesarea atît a sistemului tubular, cît și a țesutului interstițial și vascular, sugerînd aspectul unei nefroangioscleroze, al unei pielonefrite sau nefrite interstițiale cronice. Hialinizarea extinsă a glomerulilor constituie substratul lezional al așa-numitei glomeruloscleroze gutoase. Leziunile parenchimului renal sînt nespecifice, cu excepția prezenței cristalelor de acid uric sau urați.

În stadiile incipiente, glomerulii prezintă o îngroșare uniformă fibrilară a membranei bazale capilare, cu creșterea numărului de nuclei în ansele capilare și normocelularitate a regiunii axiale. În stadiile avansate ale bolii apare un număr variabil de glomeruli hialinizați, cu leziuni active de tip proliferativ endo- și extracapilar și formarea de semilune.

Tubii pot fi de aspect normal sau atrofic, cu dilatare, mai ales în cazurile cu depozite extinse de urați în segmentele tubulare medulare. În alte zone apar aspecte de transformare pseudotiroidiană, similare celor din pielonefrita sau nefrita interstițială cronică. Ansa Henle poate prezenta degenerări epiteliale și pigmentări, asociate cu o creștere a pironinofiliei celulare. Tubii colectori conțin adesea cristale de urați birefringerente, care se colorează prin HE într-un albastru-închis. Depozite similare de cristale se întîlnesc și în țesutul interstițial. Interstițiul prezintă zone de fibroză cicatriceală, cu infiltrat inflamator acut sau cronic și celule gigante de corp străin în jurul depozitelor de urați. Vasele intrarenale apar îngroșate, cu leziuni de arterioscleroză. Evidențierea cristalelor de urați pe materialul de biopsie renală înlesnește diagnosticul de nefropatie gutoasă.

Rinichiul în ciroza hepatică

Puncția-biopsie renală efectuată la bolnavii cu diferite forme de ciroză hepatică (portală, postnecrotică, biliară) a demonstrat o gamă largă de leziuni glomerulare, ale căror natură și intensitate variază de la un caz la altul. Leziunile de glomerulită proliferativă endo- și extracapilară sînt cel mai frecvent întîlnite. Spațiile intercapilare sînt îngroșate, cu depozite fibrilare PAS-pozitive. Celulele endoteliale apar tumefiate și, ocazional, conțin picături lipidice (mai frecvente în ciroza portală). Capilarele sînt obliterate prin emboli sudanofili. În alte cazuri, leziunile glomerulare sînt de tip membranos sau membranoproliferativ (fig. 173). Alte tipuri de modificări glomerulare sugerează aspectul unei glomerulonefrite acute (difuze sau focale), al unei glomerulonefrite subacute sau cronice. În microscopia electronică s-au descris diferite tipuri de depozite endocapilare, mezangiale, cu îngroșarea membranei bazale capilare. În interstițiu se pot întîlni leziuni de tipul unei nefrite interstițiale cronice. Tubii sînt inconstant afectați, prezentînd focare de degenerare ale epiteliului și cilindri pigmentari. Natura leziunilor renale este necunoscută. În cazurile cu afectarea predominantă a glomerulilor, se atribuie un rol mecanismelor imune.

Rinichiul în bolile congenitale cianogene ale inimii

În bolile congenitale cianogene ale inimii s-au descris importante modificări renale, cantonate predominant la nivelul glomerulilor. Leziunile glomerulare variază de la caz la caz și includ: hipertrofia glomerulilor cu hiperemie și ectazia capilarelor, hipercelularitate mezan-

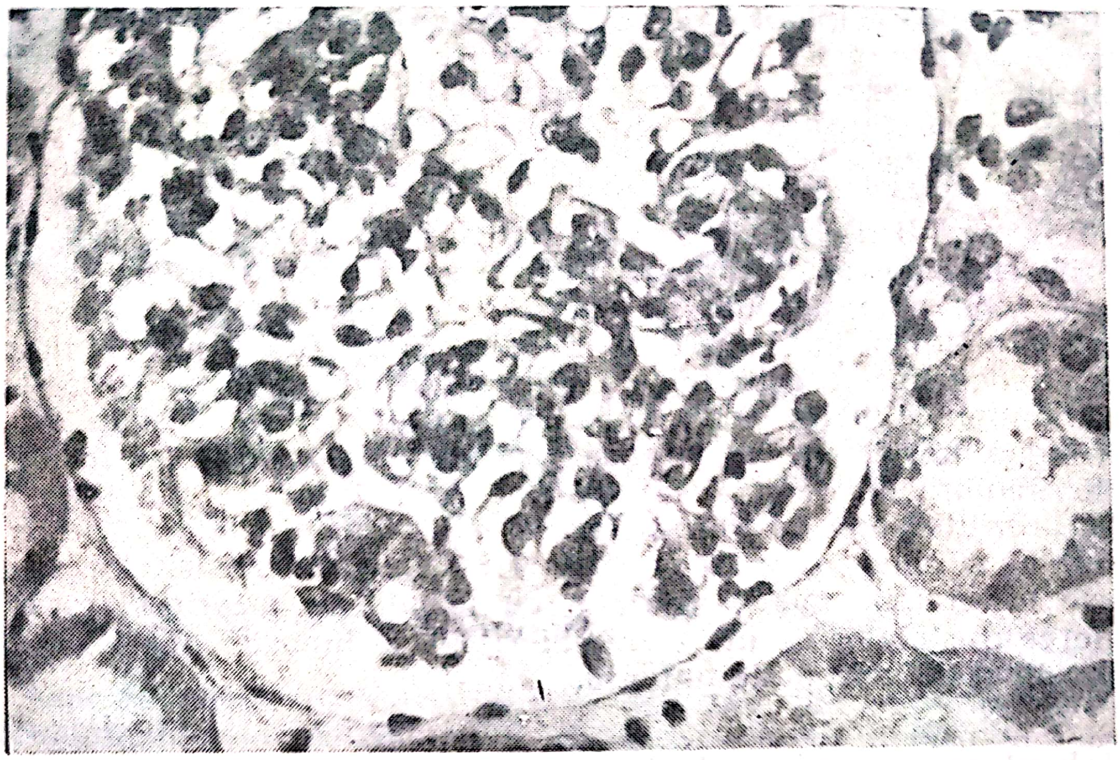


Fig. 173. — Leziuni glomerulare de tip membranoproliferativ (col. HE×400).

gială cu acumularea de material fibrilar eozinofil în spaţiul intercapilar şi îngroşarea membranei bazale capilare. Spaţiile mezangiale apar îngroşate, cu proliferarea celulelor mezangiale şi un bogat material PAS-pozitiv. Modificările mezangiale amintesc pe cele din glomerulonefrita cronică poststreptococică şi din nefropatia diabetică. În microscopia electronică s-a descris o îngroşare difuză a membranei bazale capilare.

Rinichiul în boala Fabry

(angiokeratoma corporis diffusum universale)

Este o condiţie rar întîlnită, în care leziunile pielii apar asociate şi cu determinări renale. Leziunile renale au fost descrise atît pe materialul de biopsie, cît şi pe cel de necropsie. În formele cu o atingere renală uşoară se întîlnesc leziuni de vacuolizare spumoasă a celulelor podocitare şi ale epiteliului capsular. Modificări similare au loc şi în epiteliul tubular, mai ales în ansa Henle şi în tubul contort distal. Arteriolele aferente şi arterele interlobare sînt îngroşate, cu vacuolizări ale miocitelor sau ale spaţiilor intercelulare de la nivelul mediei. Inconstant se pot întîlni celule spumoase în intima arterelor mici.

În cazurile de atingere severă a rinichiului, glomerulii prezintă îngroşări ale membranei bazale capilare şi ale mezangiului, prin depozite de material hialin şi sudanofil birefringente în poziţie endocapilară. Tubii proximali apar atrofiaţi sau complet dispăruţi. În ansa Henle

și tubul distal, celulele epiteliale au un aspect spumos. Țesutul interstițial este sediul unui discret infiltrat inflamator cronic. Modificările vasculare sînt similare celor din formele ușoare.

BIBLIOGRAFIE

Argani, I., Kipkie, G. F. — Macroglobulinemic Nephropathy: Acute Renal Failure in Macroglobulinemia of Waldenström, Amer. J. Med., 1964, **36**, 151.

Bauer, W. C., Rosenberg, B. F. — A Quantitative Study of Glomerular Enlargement in Children with Tetralogy of Fallot: a Condition of Glomerular Enlargement without an Increase in Renal Mass, Amer., J. Path., 1960, **37**, 695.

Bloodworth, J. M., Sommers, S. C. — „Cirrhotic Glomerulosclerosis", a Renal Lesion Associated with Hepatic Cirrhosis, Lab. Invest., 1959, **8**, 962.

Fischer, E. R., Hellstrom, H. R. — The Membranous and Proliferative Glomerulonephritis of Hepatic Cirrhosis, Amer. J. Clin. Path., 1959, **32**, 48.

Gally, J. A., Edelman, G. M. — Protein-Protein Interactions among L. Polypeptide Chains of Bence-Jones Proteins and Human Gamaglobulins, J. exp. Med., 1964, **119**, 817.

Grey, H. M., Mannik, M., Kunkel, H. G. — Individual Antigenic Specificity of Myeloma Proteins: Characteristics and Localisation of Subunits, J. exp. Med., 1965, **121**, 561.

Hartley, M. W., Miller, R. E., Lupton, C. H. — Light and Electronmicroscopy of the Kidney in a Case of Fabry's Disease, Lab. Invest. 1963, **12**, 850.

Harvey, A. M., Walker, W. G., Yardley, J. H. — Renal Involvement in Myeloma, Amyloidosis, Systemic Lupus Erythematosus. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), Little Brown & Co., Boston, 1963.

Heptinstall, R. H. — Pathology of the Kidney, J. & A. Churchill, Londra, 1966.

Keane, W. F., Crosson, T. J., Staley, A. N., Anderson, R. W., Shapiro, L. F. — Radiation—Induced Renal Disease, Amer. J. Med., 1976, **60**, 127.

Kobernick, S. D., Whiteside, H. J. — Renal Glomeruli in Multiple Myeloma, Lab. Invest., 1975, **6**, 478.

Kunkel, H. G. — Myeloma Protein and Antibodies, Amer. J. Med., 1965, **39**, 1.

Larcan, A., Rauber, G., Streiff, F. — Les manifestations rénales de la maladie de Waldenström, J. Urol. Nephrol., 1962, **68**, 57.

Luxton, R. W. — Effects of Irradiation on the Kidney. În: „Diseases of the Kidney" (ed. Strauss, M. B., Welt, L. G.), ed. a. II-a, Little Brown & Co., Boston, 1971, p. 1 049.

Russell, H. — Renal Sclerosis. „Post-Radiation Nephritis" Following upon Iradiation of Upper Abdomen, Edinb. med. J., 1953, **60**, 474.

Salomon, M. J., și colab. — Renal Lesions in Hepatic Disease: a Study Based on Kidney Biopsies, Arch. intern. Med., 1965, **115**, 704.

Sanchez, L. M., Domz, C. A. — Renal Patterns in Myeloma, Ann. intern. Med., 1960, **52**, 44.

Sarre, H., Moser, F. — Hypertonie, Nephritis und Nephrofibrose n. Bestrahlung d. Nieren, Med. Klin., 1962, **36**, 1 526.

Spear, G. S. — Glomerular Alteration in Cyanotic Congenital Heart Disease, Bull. Johns Hopk. Hosp., 1960, **106**, 347.

Zollinger, H. V. — Die pathologische Anatomie der Makroglobulinamie Waldenström, Helv. med. Acta, 1958, **25**, 153.

Redactor de carte: Dr. ECATERINA IONESCU
Tehnoredactor: VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar: 7. X. 1978
Formatul: 16/70×100
Hîrtie: Tipar înalt ilustr. 70×100/56
Coli de tipar: 15,5
Tiraj: 7 150 ex. + 80 ex. S.P. + 30 ex. expoziție

Tiparul executat sub comanda nr. 89,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana", Oradea,
str. Moscovei nr. 5.

Republica Socialistă România